COUNTWAY LIBRARY
HC 15DA F

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

BERICHT

über die

INTERNATIONALE KROPFKONFERENZ IN BERN

24.—26. August 1927

26290

Herausgegeben von der

Schweiz. Kropfkommission

1928

VERLAG HANS HUBER BERN

BOSTON MEDICAL
FEB 24 1930
LIBRARY

CATALOGUED
FEB 24 1930
B. B.

WK
200
I6b
1927
copy 1
20086

INHALTSANGABE
TABLE DES MATIÈRES

Vorwort XI
Avant-Propos XIII
Programm der Konferenz XV
Programme de la conférence XVII
Teilnehmerliste — Liste des participants XIX
Comptes-rendus XXVI

Pathologische Anatomie der endemischen Struma. Anatomie pathologique du goitre endémique.

Referate. — Rapports.

Aschoff, Prof. L. — Zur Anatomie des Kropfes 1
Wegelin, Prof. C. — Die pathologische Anatomie der Struma maligna und der Kretinenschilddrüse 43
Marine, Dr. D. — Certain Features of the morphological Pathology of Endemic Goiter . . . 68

Diskussion und Mitteilungen. — Discussion et communications.

Huguenin, prof. B. — Du goitre chez les animaux 82
Feldmann, Dr. Ernst — Der endemische Kropf der norddeutschen Tiefebene 90

Holst, Dr. Johan — Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der endemischen Kröpfe unter besonderer Berücksichtigung der norwegischen Endemien . . . 93

Roussy, prof. M. G. — Discussion à propos des rapports sur l'anatomie pathologique 102

Cristiani, prof. H. et Mme. A. *Cristiani* — Pathologie des glandes thyroïdes transplantées 107

Payr, Prof. E. — Die eisenharte Struma nach Riedel . 113

Meisel, Prof. — Zur pathologischen Anatomie und Physiologie der endemischen Struma 116

Biedl, Prof. A. — Diskussionsbemerkung zum Vortrag Aschoff 117

de Josselin de Jong, Prof. R. — Ueber den Kropf in den Niederlanden 119

Lubarsch, Prof. O. — Bemerkungen zu den Ausführungen der Herren Prof. Helly und Prof. Biedl 127

Wagner-Jauregg, Prof. — Rückbildungsvorgänge in Rattenkröpfen 128

Messerli, Dr. Fr. et Dr. E. *Coulaud* — Goitre et thymus 129

Schlussworte. — Résumé de la discussion 131

Pathologische Physiologie der Struma. Physiologie pathologique du goitre.

Referate. — Rapports.

de Quervain, Prof. F. — Die pathologische Physiologie der endemischen Thyreopathie 134

Breitner, Dr. B. — Pathologische Physiologie der Struma 167

Diskussion und Mitteilungen. — Discussion et communications.

Kocher, Dr. A.	Resultate chemischer und histologischer Untersuchungen über die Art und Bedeutung des Jods in der Schilddrüse und in der Struma . .	183
Fonio, Dr. A.	Ueber das Verhalten der Blutgerinnung bei Struma, bei Myxödem, bei endemischem Kretinismus, bei Basedow und über ihre Beeinflussbarkeit durch Schilddrüsenextrakte und durch Jodverbindungen	190
Blum, Prof. F.	Bemerkungen zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse . . .	210
v. Müller, Prof. Friedr.	Zur pathologischen Physiologie der Schilddrüse	221
Veil, Prof. W. H.	Kropf und vegetatives Nervensystem, Jodstoffwechsel, Kropf und Basedow	230
Sturm, Dr. A.	Demonstrationen und ergänzende Erläuterungen	236
Oswald, Prof.	Bemerkungen über Basedow und Myxödem und zur pathologischen Physiologie der Schilddrüse	242
Holst, Dr. Johan	Bemerkungen zur pathologischen Physiologie der Struma	246
Biedl, Prof. A.	Zur pathologischen Physiologie der Schilddrüse	253
His, Prof. W.	Bedeutung des Erfolgsorgans . . .	255
Merke, Dr. F.	Diskussionsbemerkung zur Morphologie und Funktion der Struma und Jodwirkung	255
Leitch, Dr. J.	The Effect of Anesthetics on Blood Jodine	263
Leitch, Dr. J.	Variations in Blood Jodine associated with Changes in Ovarian Activity .	264
Scott-Williamson, G. and Dr. Innes H. *Pearse*	Report on the Physiology and Pathology of the Thyroid Apparatus . .	265
	Schlussworte. — Résumé de la discussion	270

Aetiologie und Epidemiologie der endemischen Struma. Étiologie et Épidémiologie du goitre endémique.

Referate. — Rapports.

Bérard, prof. Léon et prof. Ch. *Dunet*	Rapport sur l'étiologie et l'épidémiologie du goitre endémique en France	276
Mc Carrison, Dr. R.	The aetiology and epidemiology of endemic goiter	304
Galli-Valerio, prof. B.	L'étiologie et l'épidémiologie de l'endémie thyroïdienne	336
Bircher, Dr. E.	Die geographische Verbreitung des endemischen Kropfes	351

Diskussion und Mitteilungen. — Discussion et communications.

Crotti, Dr. André	Recherches bactériologiques et parasitologiques sur l'étiologie du goitre endémique et résultats expérimentaux	371
Höpfner, Dr.	Diskussion zum Referat des Herrn Mc Carrison	380
Messerli, Dr. F.	Le rôle de l'infection dans l'étiologie du goitre	383
Marañon, prof. G.	Résumé de l'état actuel du problème du goitre endémique en Espagne .	385
Stiner, Dr. O.	Zur Verbreitung des endemischen Kropfes in der Schweiz	403
Kolle, Prof. W.	Diskussionsbemerkungen zur Aetiologie und Prophylaxe des Kropfes .	421
Lang, Dr. Th.	Zur Epidemiologie und Aetiologie von Kropf und Kretinismus	425
Shivers, Dr. M. O.	Maternal Influence an Etiological Factor in Endemic Goiter	434
Pighini, prof. G.	Sulle cause del gozzismo endemico .	438
Rhein, Dr. M.	Goitre epidémique et avitaminose . .	444

Freyss, Dr. M. — Communication sur l'étiologie du goitre endémique 449
Folley, Dr. E. — Kröpfe und Infektionen 454
Marchesa Monneret, Dott. Achille — Ricerche sull' étiologia del gozzo . . 464
Schlussworte. — Résumé de la discussion 468

Prophylaxe der endemischen Struma. Prophylaxie du goitre endémique.

Referate. — Rapports.

Wagner-Jauregg, Prof. — Prophylaxe der endemischen Struma . 469
Muggia, Dott. G. — La profilassi del gozzo endemico . . 486
Silberschmidt, Prof W. — Die Prophylaxe des endemischen Kropfes 498

Diskussion und Mitteilungen. — Discussion et communications.

Jaentsch, Dr. W. — Diskussionsbemerkungen zum Referat von Prof. Wagner v. Jauregg . . . 522
Wittneben, Dr. — Diskussionsbemerkungen zur Prophylaxe der endemischen Struma . . . 527
Nicolaysen, Prof. — Aetiologie und Prophylaxe des Kropfes in Norwegen 529
Lunde, Dr. G. — Ueber die Jodausscheidung durch den Harn und über Kropfprophylaxe in Norwegen 532
Dieudonné, Prof. A. — Prophylaxe des Kropfes in Bayern . 540
Eggenberger, Dr. H. — Diskussionsvotum zur Kropfprophylaxe 544
Abelin, Dr. J. — Ernährung und Schilddrüsenfunktion. 545
Guhr, Dr. M. — Häufiges Auftreten des Basedow'schen Leidens bei Kropfträgern einer Kropfgegend mit Jodquellen . . . 549

Scharrer, Dr. K. Prophylaxe der endemischen Struma . 551
Messerli, Dr. Fr. Prophylaxie du goitre endémique . . 556
Schlusswort — Résumé de la discussion 558

* * *

Ausstellung — Exposition 559

VORWORT.

Wenn der Bericht über die Internationale Kropfkonferenz, die vom 24.—26. August in Bern tagte, später als wir gewünscht hätten, zur Veröffentlichung gelangt, so liegt das hauptsächlich daran, dass er einen viel grösseren Umfang gewonnen hat als wir voraussehen konnten. Es schien uns notwendig, um ein genaues und vollständiges Bild dieser ersten Besprechung über das Kropfproblem zu geben, über die wichtigen Verhandlungen nicht nur in einem Protokoll zu referieren, sondern die Mitteilungen und Diskussionsbemerkungen der zahlreichen Redner im vollen Wortlaut, wie er uns übermittelt wurde, festzustellen. Dabei ist die Broschüre, auf die sich unser Ehrgeiz ursprünglich beschränkt hatte, schliesslich zu einem stattlichen Bande angewachsen. Wir nehmen an, dass die Teilnehmer an der Konferenz und auch weitere Kreise, die sich für das Kropfproblem interessieren, unser Vorgehen billigen und zufrieden sein werden, wenn sie in dem Bericht alles finden können, was in diesen drei Tagen in oft recht lebhafter Diskussion gesagt wurde, einer Diskussion, die für uns eine nützliche Orientierung über den gegenwärtigen Stand mancher noch heiss umstrittenen Frage ergab.

Um den Bericht möglichst klar zu gestalten und dem Leser eine leichte Uebersicht über denselben zu ermöglichen, sind wir nicht immer der zeitlichen Abwicklung der Verhandlungen gefolgt, in denen sich gelegentlich die Diskussionen über verschiedene Gegenstände kreuzten und in Verwirrung zu geraten drohten. Wir haben also unser Material nach den im Programm der Konferenz aufgeführten Kapiteln geordnet, wobei wir gerne zugeben, dass dadurch unsere Veröffentlichung ein weniger lebendiges Bild wiedergibt, als wenn sie dem Verlauf der Debatten und ihren Zwischenfällen gefolgt wäre; was sie aber dabei an Malerischem einbüsste, musste sie an Uebersichtlichkeit gewinnen, und um diese war es uns hauptsächlich zu tun.

Die Konferenz war international, deshalb polyglott, und wir hätten gerne dieser Vielsprachigkeit mehr Rechnung getragen, als es geschehen ist. Man wird es aber begreiflich finden, wenn wir

die zahlreichen Mitteilungen nicht in Uebersetzungen, auch nicht in abgekürzter Form, wiedergeben konnten; der Bericht hätte dadurch einen Umfang bekommen, an den wir nicht denken durften. Wir mussten uns damit begnügen, die Thesen der Berichterstatter in die vier Verhandlungssprachen: Deutsch, Englisch, Französich und Italienisch, zu übersetzen. Diejenigen Teilnehmer an der Konferenz, deren Sprache auf diese Weise übergangen wurde, werden uns zweifellos entschuldigen.

Die Gelehrten, welche an der Konferenz teilgenommen haben, gaben uns die freundliche Versicherung, dass sie unser Vorgehen, eine internationale Konferenz zur Aussprache über ein einziges Problem zusammenzurufen, für sehr praktisch hielten und dass das Beispiel Nachahmung verdiene. Wir waren über diese Anerkennung, die zum grössten Teil Herrn Prof. Aschoff, der zuerst eine derartign Konferenz angeregt hatte, und unserem leider verstorbenen Mitglied Prof. Hotz zukommt, sehr erfreut. Man hat es auch begrüsst, dass die Organisatoren der Konferenz derselben eine Ausstellung angegliedert hatten, welche trotz der kurzen Zeit und der geringen Hilfsmittel, die zur Verfügung standen, ein Material von beträchtlichem Umfang und grossem wissenschaftlichen Wert darbot und nicht nur bei den Teilnehmern an der Konferenz, sondern auch beim Publikum lebhaftes Interesse erweckte.

Alles in allem können wir feststellen, dass unsere Konferenz ein Erfolg war und dass sie den von ihren Initianten und Veranstaltern vorgesehenen Zweck erfüllt hat: Aufklärung über den gegenwärtigen Stand der Kropffrage und Herstellung des Kontakts unter den Gelehrten, die sich damit befassen, ein Kontakt, der als Folge eine Vereinheitlichung der Untersuchungs- und Arbeitsmethoden haben wird. Dieser Erfolg ist sehr erfreulich; aber wir müssen uns doch sagen, dass das Verdienst daran nicht uns zukommt. Es kommt Denen zu, die uns schon nach unserem ersten Appell mit einer Bereitwilligkeit, für die wir nicht genug danken können, ihre wertvolle Mitarbeit gewährt haben: den Gelehrten aller Länder, die uns die Ergebnisse ihrer Arbeit gebracht haben. Ihnen wollen wir vor allem dankbar sein im Momente, wo wir den Teilnehmern an der ersten Internationalen Kropfkonferenz diesen Bericht überreichen, welcher das Ende einer ersten Etappe bezeichnet und welcher, wie wir hoffen, der erste einer Serie sein wird, worin sich, wie in einem Archiv, die Arbeiten künftiger Konferenzen aneinanderreihen werden.

Schweizerische Kropfkommission.

AVANT-PROPOS.

Si les comptes-rendus de la conférence internationale du goître, qui s'est réunie à Berne du 24 au 27 août 1927, paraissent plus tard que nous ne l'aurions désiré, c'est qu'ils ont pris des dimensions qui dépassent de beaucoup ce que nous avions prévu. Il nous a paru en effet nécessaire, pour donner de cette première conférence et de l'importance de ses débats une idée aussi exacte et aussi complète que possible, de ne rien résumer, de reproduire in extenso, dans leur texte même, tel qu'il nous a été remis par les orateurs, leurs communications et leurs interventions dans les débats. Il en est résulté nécessairement que la brochure à laquelle s'était d'abord bornée notre ambition, a fini par devenir un volume d'une dimension respectable. Nous pensons que tous ceux qui ont participé à la conférence, et sans doute aussi ceux que les problèmes du goître intéressent, ne le regretteront pas, et qu'ils seront heureux de retrouver dans ce volume tout ce qui s'est dit au cours de ces trois jours de discussions, parfois très vives, mais toujours courtoises, qui représentent une utile mise au point de questions encore si ardement controversées.

Pour donner plus de clarté à ces comptes-rendus, et pour permettre au lecteur de s'y retrouver plus facilement, nous n'avons pas suivi d'une façon absolue l'ordre des discussions, qui ont parfois empiété les unes sur les autres, au risque de créer quelque confusion. Nous avons rigoureusement ordonné la matière par chapitres, ceux-là mêmes qui figuraient au programme de la conférence. Nous reconnaissons volontiers qu'ainsi compris, un compte-rendu est moins vivant que s'il suivait pas à pas le cours des débats et de leurs incidents; mais si le pittoresque y perd, la clarté ne peut qu'y gagner, et c'est là surtout ce que nous avons cherché.

La conférence était nécessairement polyglotte: et nous aurions été heureux de pouvoir tenir compte de ce polyglottisme plus que nous ne l'avons fait. Mais l'on comprendra que nous n'ayons pas pu donner les traductions, même résumées, des communications présentées; ces comptes-rendus en auraient atteint un degré d'hypertrophie que nous ne pouvions envisager. Nous avons dû nous contenter de donner la traduction en quatre langues: allemand, anglais,

français et italien, des conclusions des rapporteurs. Ceux des participants à la conférence dont la langue a été ainsi plus ou moins prétéritée voudront bien sans doute nous le pardonner.

Les savants distingués qui ont participé à la conférence ont bien voulu nous assurer qu'ils estimaient très pratique l'idée de consacrer une réunion internationale à l'étude d'un seul problème et que cet exemple méritait d'être suivi. Nous avons été heureux de cet éloge, dont la plus grande part revient à celui qui fut l'initiateur de la conférence, M. le Prof. Aschoff, et au regretté Prof. Hotz. On a bien voulu également approuver les organisateurs de la conférence d'avoir joint à celle-ci une exposition qui, malgré la rapidité avec laquelle elle a dû être préparée et la modestie des ressources dont nous disposions, a réuni des documents et un matériel d'une très grande valeur et a suscité, non seulement parmi les membres de la conférence, mais dans le grand public, un très vif intérêt.

Tout compte fait, nous pouvons constater que notre conférence a été une réussite et qu'elle a atteint le but que s'étaient proposé ses organisateurs: mise au point de la question du goître, création d'un contact plus étroit entre les savants qui s'en occupent, contact qui aura pour conséquence une unification, si nécessaire, des méthodes d'enquête et de travail. Ce succès ne pouvait que nous réjouir; mais nous devons bien nous dire que ce n'est pas à nous qu'en revient l'honneur: il revient à ceux qui nous ont accordé, dès notre premier appel, avec un empressement dont nous ne saurions être trop reconnaissants, leur précieuse collaboration; aux savants de tous les pays qui nous ont apporté les résultats de leurs travaux, à ceux aussi qui se sont intéressés activement à notre exposition et dont quelques-uns nous ont généreusement fait abandon d'une partie des objets exposés par eux, en vue de la constitution d'un musée international du goître. C'est tous ces collaborateurs que nous voulons remercier encore une fois en remettant aux membres de la première conférence internationale du goître ce volume, qui marque la fin d'une première étape et qui ne sera, nous l'espérons, que le premier d'une série, où viendront se classer, comme dans des archives, les travaux des conférences à venir.

Commission suisse du goître.

PROGRAMM DER KONFERENZ.

24. August:

9 Uhr: Eröffnung der Konferenz durch den Präsidenten der schweiz. Kropfkommission.

9.30 Uhr: Beginn der Referate zum Thema:

Pathologische Anatomie der endemischen Struma.

1. Referent: Prof. L. Aschoff, Freiburg i. Br.
2. » Prof. C. Wegelin, Bern
3. » Dr. D. Marine, New-York.

Anschliessend Diskussion.

15 Uhr: Referate zum Thema:

Pathologische Physiologie der Struma.

1. Referent: Dr. Plummer, Rochester (U. S. A.)
2. » Dr. B. Breitner, Wien
3. » Prof. de Quervain, Bern.

Anschliessend Diskussion.

20.30 Uhr: **Zusammenkunft im Hotel Schweizerhof. Begrüssung durch die Behörden von Kanton und Stadt Bern.**

25. August:

9 Uhr: Referate zum Thema:

Aetiologie und Epidemiologie der endemischen Struma.

1. Referent: Prof. Bérard, Lyon
2. » Dr. Mc Carrison, Cooroon, Indien
3. » Prof. Galli-Valerio, Lausanne
4. » Dr. E. Bircher, Aarau.

Anschliessend Diskussion.

15 Uhr: Fortsetzung der Diskussion über Aetiologie und Epidemiologie der endemischen Struma.

Besichtigung der Ausstellung über Pathologie der Schilddrüse. (Universität, Hörsäle Nr. 44—47).

26. August:

9 Uhr: Referate zum Thema:
Prophylaxe der endemischen Struma.
1. Referent: Prof. Wagner von Jauregg, Wien
2. » Dr. Muggia, Sondrio, Italien
3. » Prof. Silberschmidt, Zürich.
Anschliessend Diskussion.

15 Uhr: Eventuell Fortsetzung der Diskussion.

16 Uhr: Schlussworte.

* * *

27. August:

Da während der drei Sitzungstage der Konferenz die chirurgische Behandlung des Kropfes nicht besprochen werden kann, hat sich Herr Prof. de Quervain bereit erklärt, Demonstrationen von Kropfoperationen zu veranstalten, die Samstag, den 27. August, in seiner Klinik im Inselspital stattfinden werden. Vor diesen Demonstrationen wird zur Ergänzung der Diskussion über Kretinismus ein Film über diese Affektion gezeigt werden und am Nachmittag desselben Tages ein Besuch in der Armenanstalt Riggisberg Gelegenheit bieten, die dort untergebrachten Kretinen zu besichtigen.

Programm für den 27. August:

8.30 Uhr: Vorführung eines Films über Kropf und Kretinismus.

10—12 Uhr: Kropfoperationen.

14 Uhr: Ausflug nach der Armenanstalt Riggisberg. Abfahrt im Autobus um 14 Uhr s. t. vor dem Hotel Schweizerhof. Die Konferenzteilnehmer, die diesen Ausflug mitzumachen wünschen, sind gebeten, sich beim Sekretariat der Konferenz bis Donnerstag Abend (Universität, Zimmer Nr. 43) einzuschreiben.

PROGRAMME DE LA CONFÉRENCE.

24 août:

9 heures: Ouverture de la conférence par le président de la Commission suisse du goitre.

9 h. 30: **L'anatomie pathologique du goitre.**

1er rapporteur: M. le Prof. Aschoff, de Fribourg i. B.
2e » M. le Prof. Wegelin, de Berne.
3e » M. le Dr. Marine, de New-York.
Discussion.

15 heures: **La physiologie pathologique du goitre.**

1er rapporteur: M. le Dr. Plummer, de Rochester (U. S. A.)
2e » M. le Dr. B. Breitner, de Vienne
3e » M. le Prof. de Quervain, de Berne.
Discussion.

20 h. 30: **Réception au «Schweizerhof» par la commission suisse du goitre et les autorités.**

25 août:

9 heures: **L'étiologie et l'épidémiologie du goitre endémique.**

1er rapporteur: M. le Prof. Bérard, de Lyon
2e » M. le Dr. Mac Carrison, de Cooroon (Indes britanniques)
3e » M. le Prof. Galli-Valerio, de Lausanne
4e » M. le Dr. Bircher, d'Aarau.
Discussion.

15 heures: Continuation de la discussion sur l'étiologie et l'épidémiologie du goitre endémique.

Visite de l'exposition du goitre installée dans les salles de l'Université.

26 août:

9 heures: **La prophylaxie du goitre endémique.**

1er rapporteur: M. le Prof. Wagner von Jauregg, de Vienne

2e » M. le Dr. Muggia, de Sondrio (Italie)

3e » M. le Prof. Silberschmidt, de Zurich.

Discussion.

15 heures: Continuation de la discussion.

16 heures: Clôture de la conférence.

27 août:

Le traitement chirurgial du goitre ne devant pas être abordé au cours de la conférence, M. le Prof. de Quervain a bien voulu organiser une séance de démonstration opératoire, qui aura lieu le samedi 27 août à sa clinique de l'hôpital de l'Isle. Comme complément à la question du crétinisme, cette séance sera précédée de la démonstration d'un film sur cette affection, et l'après-midi du même jour aura lieu la visite de l'asile de pauvres de Riggisberg et des crétins qui y sont hospitalisés.

Programme de la journée:

8 h. 30: Séance de démonstration à l'Hôpital de l'Isle (goitre et crétinisme avec film).

10 à 12 h.: Opérations de goitre.

14 heures: Course à l'asile de Riggisberg. Le départ en autocar aura lieu à 14 heures précises, devant l'Hôtel Schweizerhof. Les personnes qui désirent participer à cette course sont priées de s'inscrire auprès du secrétariat de la conférence, à l'Université (Ch. No. 43) jusqu'au soir du jeudi 25 août.

Liste der Teilnehmer. - Liste des participants.

Schweiz:

Schweiz. Kropfkommission. — Commission Suisse du goitre.

Präsident: Dr. H. Carrière, Directeur du service fédéral de l'hygiène publique.
Dr. Bayard, Arzt, St. Niklaus.
Dr. E. Bircher, Chefarzt der kant. Krankenanstalt Aarau.
Dr. Eggenberger, Chefarzt der Krankenanstalt Herisau.
Dr. B. Galli-Valerio, prof. d'hygiène, à Lausanne.
Oberst Hauser, Oberfeldarzt, Bern.
Prof. Dr. Hunziker, Vorsteher des Gesundheitsamtes Basel.
Dr. Hunziker, Arzt, Walchwil.
Dr. F. Messerli, Service d'hygiène de la ville de Lausanne.
Dr. Oswald, Prof. der inneren Medizin, Zürich.
Dr. F. de Quervain, Prof. der Chirurgie, Bern.
Dr. César Roux, prof. de chirurgie, à Lausanne.
Dr. W. Silberschmidt, Professor der Hygiene, Zürich.
Dr. Steinlin, Schularzt, St. Gallen.
Dr. Otto Stiner, eidg. Gesundheitsamt, Bern.
Dr. K. Wegelin, Prof. der pathologischen Anatomie, Bern.

* * *

Aarau: Dr. H. Vetter, Pathol. Institut.

Basel: Dr. A Gigon, Prof. der inneren Medizin.
Dr. Henschen, Prof. der Chirurgie.
Dr. Luxenburger, wissenschaftl. Assistent der psychiatrischen Klinik.
Dr. Merke, Sekundärarzt der chirurg. Universitätsklinik.
Dr. R. Roessle, Prof. der path. Anatomie.
Dr. Ruedin, Prof. der Psychiatrie und Leiter der genealogischen Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München.
Dr. F. Staehelin, Prof. der inneren Medizin.

	Dr. E. Veillon.
	Dr. E. Wehrle.
Bern:	Dr. J. Abelin, P. D. für Biochemie.
	Dr. L. Asher, Prof. der Physiologie.
	Dr. E. Bürgi, Prof. der Pharmakologie.
	Prof. Dr. Bürgi, Chef des eidg. Veterinäramtes.
	Dr. Dardel, P. D. für Chirurgie.
	Dr. J. U. Duerst, Prof. der Zootechnie.
	Dr. F. L. Dumont, P. D. für Chirurgie.
	Dr. R. v. Fellenberg, P. D. für Geburtshilfe.
	Dr. Th. v. Fellenberg, Chemiker am eidg. Gesundheitsamt.
	Dr. Flückiger, Tierärztl. Experte.
	Dr. H. Guggisberg, Prof. der Geburtshilfe.
	Dr. Hauswirth, Stadtarzt.
	Dr. B. Huguenin, Prof. der patholog. Anatomie.
	Dr. R. Isenschmid, P. D. für innere Medizin.
	Dr. Alb. Kocher, P. D. für Chirurgie.
	Dr. K. Kottmann, Prof. der inneren Medizin.
	Dr. H. Matti, Prof. der Chirurgie.
	Dr. Lauener, Stadtschularzt.
	Dr. H. Sahli, Prof. der innern Medizin.
	Dr. G. Sobernheim, Prof. der Hygiene und Bakteriologie.
	Dr. Fr. Steinmann, Prof. der Chirurgie.
	Dr. K. Stiner.
	Dr. M. Stooss, Prof. der Pädiatrie.
	Dr. H. Wildbolz, Prof. für urologisch-chirurg. Diagnostik.
Fribourg:	Dr. G. Clément.
Genève:	Dr. M. Askanazy, prof. d'anatomie pathologique.
	Dr. H. Cristiani, prof. d'hygiène.
	Dr. E. Kummer, prof. de chirurgie.
	Dr. Maurice Roch, prof. de clinique médicale.
	Dr. Tomanek, Société des Nations.
Glarus:	Dr. Fritzsche, Chefarzt am Kantonsspital.
Langnau i/E.:	P. D. Dr. A. Fonio, Chefarzt der Bezirkskrankenanstalt.
Lausanne:	Dr. méd. G. Châtenay.
	Dr. L. Michaud, prof. de médecine interne.
	Dr. méd. Renaud.

Luzern:	Dr. Doepfner, Stadtarzt.
Neuchâtel:	Dr. Pettavel.
Porrentruy:	Dr. Juillard.
St. Gallen:	Dr. Brunner, Chefarzt der chirurg. Abteilung des Kantonsspitals.
	Prof. Dr. K. Helly, Prosektor, Kantonsspital.
Winterthur:	Dr. E. Looser, Chefarzt der chirurg. Abteilung des Kantonsspitals.
Zürich:	Dr. Conrad Brunner.
	Dr. P. Clairmont, Prof. der Chirurgie.
	Dr. H. von Meyenburg, Prof. d. pathol. Anatomie.
	Dr. Ed. Monnier.
	Dr. F. Nager, Prof. der Ohrenheilkunde.
	Dr. Wydler, P. D. für Chirurgie.

Angleterre:

Bucksburn, Aberdeen:	Dr. Isabella Leitch, M. A., D. S. c., Rowett Research Institute.
	Gladys Lee Stuart, Rowett Research Insitute.
London:	Sir James Berry, F. R. C. S.
	T. P. Dunhill, C. M. G., M. D.
	Dr. Innes H. Pearse, St. Bartolomews Hospital, Medical Research Council.
	Dr. Hugo Rast.
	Dr. George Scott-Williamson, Royal College of Surgeons.
Manchester:	Dr. G. J. Langley, M. R. C. P.
	Prof. Dr. George R. Murray.

Argentine:

Buenos-Aires:	Dr. Zampini.

Belgique:

Bruxelles:	Dr. L. Mayer, Agrégé de l'Université.
Liège:	Dr. Arthur Hallet, chirurgien des Hôpitaux.

Brésil:

Dom Pedrito: (*Rio Grande do Sul*)	Dr. Mercio Xavier Alvorino.
São Gabriel: (*Rio Grande do Sul*)	Dr. Arlêo Petrarca Torquato.

Danzig:

Dr. Feldmann, Assistenzarzt, Städt. Krankenhaus.

Dr. Klose, Prof. der Chirurgie.
Dr. Fr. Lülsdorf, Assistent der chirurg. Abteilung des Städt. Krankenhauses.

Deutschland:

Bamberg: Dr. W. Lobenhoffer, Prof. der Chirurgie.

Berlin: Dr. Frey, Direktor im Reichsgesundheitsamt.
Dr. His, Prof. der inneren Medizin.
P. D. Dr. med. W. Jaensch.
Ministerialdirektor Dr. Krohne.
Dr. Lubarsch, Prof. der pathologischen Anatomie.
Oberregierungs- und Medizinalrat Dr. Marmann.

Bonn a/Rh.: Dr. Garré, Prof. der Chirurgie.

Frankfurt a/M.: Prof. Dr. Blum, Direktor des Biologischen Instituts.
Prof. Dr. Kolle, Staatsinstitut für experimentelle Therapie.
Dr. W. Kübler, Assistenzarzt.
Dr. Schmieden, Prof. der Chirurgie.

Freiburg i/Br.: Dr. Aschoff, Prof. der pathologischen Anatomie.
Dr. Büchner, Assistenzarzt am path. Institut.
Dr. Bürkle-de la Camp.
Dr. Lexer, Prof. der Chirurgie.
Dr. H. Pflüger, Stadtarzt.

Halle a. d. S.: Dr. iur. Klaus.

Heidelberg: Dr. Enderlen, Prof. der Chirurgie.

Jena: Dr. A. Sturm, Med. Universitätsklinik.
Dr. W. H. Veil, Prof. der inneren Medizin.

Kassel: Dr. med. Th. Hoepfner.
Oberreg.- u. Obermedizinalrat Dr. O. Mennicke.

Konstanz: Prof. Dr. Meisel.
Dr. E. Weisschedel, Stadtschularzt.

Leipzig: Dr. Payr, Prof. der Chirurgie.

Marburg a. d. Lahn: Dr. med. von Engelhardt.

München: Prof. Dr. Dieudonné, Ministerium des Innern.
Dr. Lang, Assistenzarzt } der genealogischen Abtlg.
Dr. Schulz, Asist.-Arzt } d. Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie.
Dr. F. von Müller, Prof. der inneren Medizin.
Dr. Sauerbruch, Prof. der Chirurgie.

Treysa: Dr. med. Wittneben, Leiter d. Anstalten Hephata.

Weihenstephan b/München:	Dr. phil. Karl Scharrer. Landwirtschaftsrat Alfred Strobel.
Würzburg:	Dr. M. B. Schmidt, Prof. der pathologischen Anatomie.

Espagne:

Madrid:	Dr. Gr. Marañon, prof. à la Real Academia de Medicina de España.

Etats-Unis d'Amérique:

Bloomington, Ill.:	Dr. E. P. Sloan, The Sloan Clinic.
Boston:	Dr. Robert L. Mason.
Charleston, W. Virg.	Dr. R. K. Buford.
Cleveland, Ohio:	Dr. Allen H. Graham, Lakeside Hospital.
Colorado Springs:	Dr. M. O. Shivers.
Columbus, Ohio:	Dr. André Crotti.
Dayton, Ohio:	Dr. E. R. Arn, Fidelity Medical Building.
Denver, Color.:	S. D. Van Meter, M. D.
Fairmont:	Dr. H. S. Keister.
Grand Rapide:	Dr. Ehner W. Schnoor, Butterworth Hospital.
Flint/Michig.:	Dr. George Curey, Hurley Hospital. Dr. J. T. Mc Gregor.
Indianapolis, Ind.:	Dr. F. E. Gifford. Dr. Edgar J. Kiser. Dr. J. D. Moschelle.
New-York:	Dr. Charles L. Gibson. Dr. W. Hutchinson. Dr. F. Kammerer.
Oklahoma City, Okl.:	Dr. R. M. Howard.
Osmege, N. Y.:	Dr. Shennan M. Burne.
St. Anne, Ill.:	Dr. R. L. Benjamin.
Seattle, Wash.:	Dr. J. C. Moore.
South Bend, Ind.:	Dr. J. L. Wilson.
Terre Haute:	Dr. Yung.
Troy, N. Y.:	Dr. W. T. Diver.
Wichita, Kansas:	Dr. C. A. Hellwig, Direktor of Loboratories St. Francis Hospital.

France:

Lyon:	Prof. Dr. L. Bérard. Dr. Dunet, prof. agrégé.

Mulhouse:	Dr. Kleinknecht.
Paris:	Dr. Béclère.
	Dr. Coulaud.
	Dr. Folley.
	Prof. Dr. Lemaître.
	Dr. Roussy, prof. d'anatomie pathologique.
Strasbourg:	Dr. Freyss.
	Dr. Rhein, Institut d'hygiène.

Hongrie:

Budapest:	Dr. Nikolas Novák, prof. agrégé de la Faculté de Médecine de l'Université.
	Dr. T. de Vérébély, prof. de chirurgie.

Italie:

Armeno:	Dr. Achille Marchesa Monneret.
Roma:	Dr. V. Ambrosi, Ispettore Generale Medico, Ministero dell' Interno.
S. Lazzaro:	Prof. Pighini, Istituto Psichiatrico.
Sondrio:	Dr. G. Muggia, Direttore dell' Ospedale Psichiatrico.

Japon:

Kyoto:	Dr. Riuso Torikata, Professor der Chirurgie an der Kais. Universität; z. Zt. in Berlin.
	Dr. med. J Kojimee; z. Zt. Universität Bern.

Niederlande:

Utrecht:	Dr. de Josselin de Jong, Prof. der pathologischen Anatomie.
	Dr. H. J. Laméris, Prof. der Chirurgie.

Norwegen:

Oslo:	P. D. Dr. Johan Holst, chirurg. Universitätsklinik.
	P. D. Dr. phil. Gulbrand Lunde.
	Dr. J. Nicolaysen, Prof. der Chirurgie.

Oesterreich:

Graz:	Dr. von Haberer, Prof. der Chirurgie.
	P. D. Dr. V. Orator.

Innsbruck:	Dr. Starlinger.
Semmering:	Prof. Dr. Wiesel.
Wien:	P. D. Dr. B. Breitner.
	Dr. von Eiselsberg, Prof. der Chirurgie.
	Prof. Dr. Kraus.
	Dr. Wagner von Jauregg, Prof. der Psychiatrie.

Tschechoslovakei:

Prag:	Prof. Dr. Biedl, Prof. der experimentellen Pathologie.
	Dr. Reiss.
Tatranska-Polianka:	Dr. Guhr.

Yougo-Slavie:

Zajecar:	Dr. Mileta Branovacky.

COMPTES-RENDUS.

Le 24 août 1927, à 9 h. du matin, dans l'Aula de l'Université de Berne, que le Département de l'Instruction publique avait mise gracieusement à la disposition de ses organisateurs, la Conférence internationale du goître a été ouverte par le Dr. Carrière, président de la commission suisse du goître, qui a adressé à l'auditoire, très nombreux (v. plus haut la liste des membres de la Conférence, auxquels s'étaient joints de nombreux médecins de la ville de Berne) l'allocution suivante:

Mesdames et Messieurs! Ayant reçu la mission, dont je ressens tout le prix, d'ouvrir au nom de la commission suisse du goître cette première conférence internationale du goître, je dois d'abord m'acquitter du plus agréable des devoirs, en adressant une cordiale bienvenue à tous les savants qui ont répondu à notre appel: d'abord au nom du gouvernement fédéral, et plus particulièrement du département de l'intérieur, dont le chef, M. le Conseiller fédéral Chuard, m'a prié d'être ici son interprète en vous disant tout l'intérêt qu'il porte à vos travaux et son regret de ne pouvoir, retenu qu'il est loin de Berne, présider lui-même à l'ouverture de votre conférence; puis au nom des autorités du canton et de la ville de Berne, qui ont bien voulu se faire représenter à cette séance inaugurale et auxquelles vous me permettrez sans doute d'adresser, en même temps qu'au gouvernement fédéral, votre respectueux hommage; au nom enfin de la commission suisse du goître, qui m'a chargé de vous dire combien elle était heureuse et fière de voir réunis ici, à son appel, une pléiade de savants éminents venus de tant de pays divers pour étudier un des problèmes nosologiques les plus intéressants, mais aussi l'un des plus obscurs, qui se posent aujourd'hui à la sagacité des chercheurs.

Il ne m'appartient pas, à moi qui dois l'honneur de vous recevoir ici bien plus à mes fonctions qu'à mes mérites scientifiques, de vous entretenir longtemps du goître. Vous connaissez mieux que moi, puisque les problèmes que nous allons aborder vous

préoccupent tous depuis longtemps, l'importance pathologique et sociale de l'endémie goîtreuse et la gravité des conséquences que peut avoir ce véritable agent de dégénérescence pour les populations qu'il atteint, en créant tant de déchets sociaux, en enlevant tant de jeunes gens à la défense du pays. Si je me hasarde sur ce terrain, c'est qu'il me paraît difficile d'ouvrir une conférence du goître — et M. de la Palisse serait sans doute de mon avis — sans dire quelques mots de celui-ci.

Il n'y a pas longtemps encore, le goître et son satellite le crétinisme passaient pour la spécialité, si je puis dire, de certains pays, du mien en particulier. Mais en mesure que les investigations des savants se faisaient plus précises et plus minutieuses, on est arrivé à constater que l'aire d'extension de la maladie était bien plus étendue qu'on ne se le figurait; bien des pays, qui se croyaient indemnes, et qui en tiraient peut-être quelque vanité, ont dû reconnaître qu'ils étaient, eux aussi, contaminés; et si nous avions sous les yeux la carte mondiale du goître, elle nous montrerait que bien rares, en définitive, sont les régions où l'endémie ne forme pas une tache plus ou moins étendue, des foyers plus ou moins nombreux. Et l'on constate que si, dans certaines régions, l'endémie diminue de façon certaine en profondeur et perd de sa gravité, elle gagne en surface, ce qui veut dire que son domaine, mieux exploré, paraît s'étendre toujours davantage.

Il semblerait que la cause d'une maladie aussi répandue et connue de si longue date ne dût plus être ignorée. Et pourtant il n'en est rien, comme vous le savez. Parmi les problèmes nosologiques qui nous préoccupent à l'heure qu'il est, l'étiologie du goître est sans doute, avec celle du cancer, celui qui s'entoure le plus d'obscurité. Et pourtant, si l'agent étiologique du goître nous est encore inconnu, ce n'est pas faute de l'avoir cherché. Nombreuses sinon innombrables, sont les causes étiologiques qu'on a tour à tour invoquées. Dans ses «Etudes sur les causes du crétinisme et du goître endémique», qui sont aujourd'hui encore une source précieuse de renseignements, Saint-Lager en énumère une quarantaine: agents hydriques, telluriques, atmosphériques, ethnologiques et d'autres encore. A toutes ces théories sont venues depuis lors s'en joindre quelques-unes encore, parmi lesquelles la théorie infectieuse, qu'on ne pouvait guère envisager à l'époque où Saint-Lager écrivait son livre, c'est-à-dire en 1865, mais qui compte aujord'hui et ici même d'éminents représentants et dispute la première place, dans ce capharnaüm étiologique, à la théorie hydrique, à celle de la carence de l'iode et à celle qui attribue

l'endémie goîtreuse aux mauvaises conditions d'hygiène dans lesquelles vivraient les populations atteintes. Mais existe-t-il un agent exclusif du goître? Ne peut-on pas admettre qu'il y a des goîtres d'origine diverse et que les troubles thyroïdiens n'ont pas une cause univoque? que les goîtres qu'on pourrait appeler physiologiques, tels que ceux de la puberté et de la grossesse, sont différents dans leur essence et dans leur pathogénie de ceux des autres âges de la vie? que le goître des régions montagneuses n'est pas le même que celui des régions maritimes? ou encore que quelques-uns des agents que l'on a tour à tour incriminées, s'associent, agissent en commun pour produire le goître? Tout autant de questions auxquelles nous ne pouvons pour l'instant donner une réponse précise. Si le goître est un des triomphes de la chirurgie, il demeure encore un mystère pour l'épidémiologie. Parmi les hypothèses plus ou moins plausibles que sa genèse a suscitées, il n'en est aucune jusqu'ici sur laquelle l'accord ait pu se faire entièrement. Le sphynx ne nous a pas encore livré le mot de l'énigme et le problème demeure presque entier.

Mais tout cela, une fois encore, vous le savez bien mieux que moi et je m'en voudrais d'abuser plus longtemps de vos instants en insistant sur des faits qui ne sont que trop connus.

Je désirerais plutôt, puisqu'aussi bien nous sommes en Suisse, dans un pays qui jouit depuis longtemps du peu enviable privilège d'être toujours cité au premier rang parmi les pays particulièrement affectés par l'endémie goîtreuse, et dont les savants ont été amenés, par la force des choses, à s'occuper spécialement de celle-ci (il me suffira de rappeler ici, parmi bien d'autres, les noms de Reverdin, de Bircher et de Kocher et en remontant plus haut, ceux du genevois Coindet, qui le premier en 1820 appliqua l'iode, découvert par Courtois, au traitement du goître, et de son compatriote Prévost qui attribuait, en 1849 déjà, le goître au manque d'iode et de brome, se faisant ainsi le précurseur de Chatin et des iodistes d'aujourd'hui), je désirerais, dis-je, vous rappeler en quelques mots ce que nous avons commencé à faire en Suisse pour essayer de nous débarrasser du goître. Ce sera, si vous le voulez bien, comme une courte introduction aux rapports sur ce thème que vous allez entendre tantôt.

La répartition du goître en Suisse est très inégale, certaines régions étant beaucoup plus fortement atteintes que d'autres, sans que nous sachions encore exactement la cause de cette inégalité. Mais on peut dire qu'il est bien peu de districts où l'endémie goîtreuse manque complètement. Je n'ai ni le temps, ni l'intention

de m'étendre sur ce sujet, dont un de vos rapporteurs vous entretiendra demain; mais je voudrais toutefois relever deux faits qui résultent des seuls documents sérieux dont nous disposons pour apprécier l'étendue du mal, à savoir les statistiques scolaires et les protocoles médicaux des commissions de recrutement. Les premières nous montrent que dans certaines régions l'hypertrophie thyroïdienne est déjà fort répandue à l'âge préscolaire, d'où la nécessité d'instituer la prophylaxie dès les premières années de la vie. Il ressort d'autre part des protocoles des commissions médicales de recrutement que la proportion des recrues ajournées ou exemptées du service militaire comme porteurs de goître est en diminution constante: du taux de 10% que cette proportion atteignait en 1885, elle est tombée successivement à 2,9% en 1912 et à 1,3% environ en 1924/1925; en revanche, on a pu constater que depuis le moment, où sur la suggestion de la commission suisse du goître, la recherche de l'hypertrophie thyroïdienne est devenue l'objet, de la part des autorités militaires, d'un soin particulier, le nombre des recrues qui présentent cette hypertrophie à un degré quelconque est encore très considérable. On peut donc répéter à propos de la Suisse ce que nous disions il y a un instant en parlant de l'extension générale du goître dans le monde: c'est que l'endémie goîtreuse a diminué en profondeur, c'est-à-dire en gravité, — en fait, les goîtres énormes, difformes, qui frappaient autrefois l'observateur à première vue ont presque disparu — alors qu'elle semble s'être étendue en surface, sous forme de la simple hypertrophie thyroïdienne à tous les degrés.

Cette situation avait attiré l'attention de l'autorité fédérale, qui institua il y a quelque vingt ans une commission chargée de rechercher les causes de l'endémie et d'en fixer, si possible la prophylaxie. Les travaux de cette commission, qui s'étaient portés surtout du côté de la théorie hydrique et auxquels ont participé quelques-uns des savants qui se trouvent ici aujourd'hui, furent interrompus par la guerre et leurs résultats n'ont pas été publiés. Mais la paix revenue, qui laissait place à d'autres préoccupations, on songea à les reprendre et c'est alors que fut constituée la nouvelle commission suisse du goître, au nom de laquelle j'ai l'honneur de parler.

Cette commission a notablement élargi le programme de travail de sa devancière; aux problèmes qui relèvent de l'étiologie et de la prévention du goître, elle a adjoint ceux que soulèvent son anatomie et sa physiologie, préoccupation bien naturelle d'ailleurs et toute logique, puisque tous ces problèmes sont dans une étroite

interdépendance et qu'il ne paraît guère possible d'approfondir l'un d'eux sans aborder en même temps les autres.

Celui de ces problèmes qui a retenu d'emblée son attention est celui de la prophylaxie. Il semblerait que ce soit là atteler, comme on dit, la charrue devant les bœufs, et il pourrait paraître singulier qu'on songe à établir la prophylaxie d'une affection dont la cause s'entoure encore de tant de mystère. Mais il y a des précédents. Ne faisons-nous pas depuis plus de cent ans de la prophylaxie antivariolique sans connaître l'agent de la variole? n'avons-nous pas fait de la prophylaxie antimalarique et de la prophylaxie antisyphilitique avant qu'on eût découvert le spirochète de Schaudin et l'hématozoaire de Laveran? La commission a donc pensé que si l'on pouvait instituer une prophylaxie pour ainsi dire provisoire de l'endémie goîtreuse, en se basant sur quelques faits précis, ce serait un pas de fait vers la solution pratique définitive du problème, et elle s'est dès le début engagée dans cette voie.

L'idée d'appliquer l'iode à la prévention du goître n'est pas nouvelle. On l'avait déjà vue surgir en France, après la publication des travaux de Chatin, et elle y avait été appliquée dans quelques départements; mais ce premier essai n'eut pas de lendemain. Depuis lors l'idée a été reprise. Le Prof. Wagner von Jauregg s'en est fait le propagateur en Autriche; l'Italie a vu certaines tentatives d'application, dont le Dr. Muggia vous entretiendra, et en Suisse même, avant que la commission du goître s'y ralliât, elle avait été préconisée et défendue par Bayard, Eggenberger, Hunziker, Roux, Klinger, Messerli, Steinlin et d'autres encore. En l'adoptant, la commission suisse du goître — et j'insiste tout particulièrement sur ce point pour éviter tout malentendu — n'a pas entendu se prononcer en faveur de la théorie qui attribue l'hypertrophie thyroïdienne à la carence de l'iode. Elle est partie d'un point de vue purement empirique, celui-là même qu'avaient admis les premiers adeptes de la prophylaxie par l'iode, à savoir que si ce corps peut exercer une action curative sur le goître, il n'est pas absolument déraisonnable d'admettre qu'il puisse avoir aussi une action préventive, mais sans vouloir préjuger par là en aucune manière de l'essence et du mécanisme, direct ou indirect, spécifique ou non spécifique, de cette action.

Je ne m'étendrai pas longtemps sur ce thème qu'un de vos rapporteurs vous exposera plus tard. Je rappellerai seulement que la prophylaxie par l'iode s'applique sur deux terrains: à l'école et dans la population. La prophylaxie scolaire se réalise en faisant

prendre périodiquement aux écoliers une tablette renfermant une petite quantité d'iodure; mais cette méthode, qui est en réalité plus curative que préventive, ne peut donner que des résultats incomplets, puisque nous savons que l'hypertrophie thyroïdienne est très fréquente dans l'âge préscolaire et, d'autre part, que le goître peut se développer longtemps après qu'a pris fin l'âge de scolarité. Une prophylaxie antigoîtreuse, pour être efficace, doit donc atteindre l'ensemble de la population et, pour ce faire, on a eu l'idée, qui, elle non plus, n'est pas nouvelle, d'incorporer à un aliment que chacun consomme dès le début de son existence, au sel de cuisine, une certaine quantité d'un sel d'iode. C'est cette prophylaxie que la commission suisse du goître a préconisée auprès de nos autorités et qui s'applique aujourd'hui suivant des modalités qui vous seront exposées au cours de vos débats et que je puis par conséquent m'abstenir de commenter ici. Il est cependant un point que je dois relever, parce qu'il est d'une importance essentielle: celui des inconvénients que peut avoir cette administration continue d'un sel d'iode à toute la population. On a reproché à cette méthode de multiplier les accidents d'iodisme et d'engendrer le goître de Basedow ou, si l'on préfère, de provoquer la basedowification du goître. Mais il convient de distinguer: il est bien certain, et nos statistiques le montrent nettement, que la consommation exagérée et sans contrôle de préparations iodées, peut avoir des conséquences fâcheuses; mais le remède n'est ni éloigné, ni difficile: il suffit de soumettre à un contrôle sévère la vente et l'emploi de ces préparations. Et c'est dans ce but que notre nouvelle pharmacopée placera l'iode et ses sels parmi les « separanda ». Quant à la question du Basedow et de ses rapports avec la consommation du sel iodé, elle est infiniment plus complexe et plus délicate: il paraît, en tout cas, démontré que chez certains sujets, sans doute prédisposés par une idiosyncrasie spécifique, l'ingestion d'une certaine quantité d'iode, fût-elle aussi minime que celle qui est contenue dans notre sel iodé (cinq milligrammes par kilogramme) peut provoquer l'apparition d'un ensemble de symptômes analogues à ceux du goître de Basedow. Ces faits n'ont pas échappé à l'attention de la commission du goître et font actuellement l'objet d'une enquête très serrée, dont les résultats définitifs seront publiés prochainement; cette enquête a pu se baser sur les résultats d'une enquête provisoire entreprise par le Service fédéral d'hygiène publique pour montrer aux gouvernements cantonaux les dangers de la vente sans contrôle de l'iode et de ses préparations. L'enquête de la commission nous permettra sans doute de donner leur signification réelle aux

faits recueillis et nous dira s'il s'agit d'accidents dont la gravité peut réellement être mise en balance avec les avantages de la prophylaxie par l'iode, telle que nous l'appliquons actuellement. Quant aux résultats de cette prophylaxie, nous ne les connaîtrons que dans quelques années. D'ici là, nous aurons peut-être soulevé le voile qui cache encore la cause originelle de l'endémie goîtreuse; souhaitons que les futures conférences du goître puissent enregistrer plus de faits précis que la nôtre et entrevoir la défaite de l'ennemi.

Je ne veux pas quitter ce sujet, sans mentionner parmi les objets sur lesquels s'est exercée l'activité de notre commission, ses enquêtes locales, les instructions qu'elle a publiées pour l'examen des écoliers et des recrues et qui, bien appliquées, nous permettront d'établir des statistiques précises. En ce qui concerne plus particulièrement la recherche de l'hypertrophie thyroïdienne chez les recrues, notre commission a trouvé auprès du service sanitaire de l'armée suisse et de son chef, M. le colonel Hauser, l'appui le plus efficace et cette recherche se pratique maintenant avec une précision qui confèrera une réelle valeur aux données ainsi recueillies. Je citerai enfin les recherches qu'un de mes collaborateurs, le Dr. de Fellenberg, a entreprises, à la demande de la commission, sur la présence de l'iode dans les milieux extérieurs et dans les aliments et qui sont connues, je crois, de beaucoup d'entre vous.

Et j'en reviens pour terminer à notre conférence.

L'idée de réunir dans une conférence internationale les savants spécialisés dans les problèmes du goître, maladie quasi universelle, était toute naturelle, et l'on pourrait même s'étonner qu'elle n'ait pas surgi plus tôt. Elle a été suggérée, il y a quelques années, à notre commission par le Prof. Aschoff, l'éminent pathologiste de Fribourg en Brisgau, qui s'en est fait ainsi le père spirituel, et vivement appuyée auprès d'elle par notre regretté collègue de Bâle, le Prof. Hotz. Il me paraît à peine nécessaire de dire, sans en tirer d'ailleurs vanité, combien nous avons été flattés qu'on ait songé à nous pour la réaliser. Si cette réalisation s'est fait attendre, c'est pour des raisons d'opportunité que vous connaissez et sur lesquelles je n'ai pas à insister. Ce qui importe, c'est que l'idée ait pris corps et que nous soyons réunis ici pour ouvrir cette première conférence internationale du goître. Cette conférence, nous n'avons pas voulu lui donner un caractère strictement officiel; nous avons pensé que pour un début, il convenait d'être modestes, et nous nous sommes arrêtés à l'idée d'une conférence fermée, réunie

sur invitations personnelles, sans interventions des gouvernements. Que dans ces invitations, il y ait eu quelques omissions, c'était inévitable et personne sans doute ne voudra nous en faire de reproches. Que ceux que nous avons oubliés nous le pardonnent et se disent que cette conférence n'est sans doute qu'un début et que les organisateurs de celles qui la suivront ne manquaront pas de réparer largement nos omissions involontaires. Je pense d'ailleurs, soit dit en passant, que les conférences futures pourront être organisées sur une autre base que celle qui nous réunit aujourd'hui et que les gouvernements seront appelés à s'y intéresser. Que les savants qui ont répondu avec tant de bienveillance à notre invitation et qui sont venus d'Allemagne, de l'Argentine, d'Autriche, de la Belgique, du Brésil, de l'Espagne, des Etats-Unis d'Amérique, de la France, de la Grande-Bretagne, de la Hongrie, de l'Italie, du Japon, de la Yougo-Slavie, des Pays-Bas et de la Tchéco-Slovaquie pour assister à ces premières assises du goître, qu'ils soient tous très sincèrement remerciés; ils ne m'en voudront pas, je pense, si j'adresse un remerciement particulier aux médecins de mon pays qui, eux aussi, ont répondu avec empressement à notre appel et nous ont apporté leur appui.

Notre conférence sera une conférence de travail. Elle se trouve devant un programme très chargé, comprenant toute une série de questions importantes, qui seront rapportées par des savants dont le nom fait autorité et dont la collaboration nous a été particulièrement précieuse. J'exprime, j'en suis certain, votre vœu à tous, en souhaitant que ce travail soit utile et fécond en résultats.

Cette prise de contact personnel entre les savants spécialisés dans l'étude de problèmes d'une importance capitale, cette confrontation désintéressée de leurs manières de voir, ces trois jours de discussions et de conversations que nous avons devant nous, tout cela ne doit pas demeurer sans lendemain. Certes, je ne crois pas, et vous ne croyez pas davantage que notre conférence fera d'emblée la lumière dans tant d'obscurité. Mais ce que nous pouvons espérer, c'est qu'elle aura ce premier résultat pratique de conduire à une certaine unification des méthodes de travail adoptées par ceux qui cherchent la solution des problèmes que nous pose le goître. La nécessité de cette unification des méthodes d'enquête, des nomenclatures, me paraît si évidente que je me ferais un reproche d'insister. Ce serait un pas important si cette conférence pouvait, sinon la réaliser intégralement, du moins en amorcer la réalisation, préparant ainsi la voie à celles qui suivront et qui devront compléter son œuvre.

C'est en formulant ce vœu, Mesdames et Messieurs, que je déclare ouverte la première conférence internationale du goître.

M. Carrière fait encore quelques communications d'ordre administratif. Il attire l'attention des membres de la conférence sur l'exposition installée dans quelques-unes des salles de l'Université, et dont l'organisation, dirigée de façon excellente par MM. les Prof. de Quervain et Wegelin et par le Dr. Stiner, a pu être menée à bien grâce à l'obligeance de nombreux savants qui ont mis à la disposition des organisateurs leurs préparations et leurs documents.

Il rappelle que les rapports qui ont été remis en temps utile au comité d'organisation ont été imprimés et seront distribués aux assistants. A ce propos la conférence regrettera sans doute vivement que M. Plummer ait été empêché de préparer le rapport sur la physiologie pathologique du goître qui lui avait été demandé, et n'ait pu venir à Berne. Elle regrettera également l'absence de MM. Marine et Mac Carrison; mais leurs rapports ont été imprimés et seront lus et commentés, celui de M. Marine (anatomie pathologique du goître) par M. Graham, celui de M. Mac Carrison (étiologie et épidémiologie) par Sir James Berry.

La Conférence décide ensuite de nommer un certain nombre de présidents d'honneur, qui dirigeront les débats à tour de rôle, et désigne comme tels, par acclamation:

M. le Prof F. von Müller (Allemagne), M. le Prof. von Eiselsberg (Autriche), M. le Prof Marañon (Espagne), M. le Dr. Van Meter (Etats Unis d'Amérique), M. le Prof. Bérard (France), Sir James Berry (Grande Bretagne), M. le Prof. de Verébély (Hongrie), M. le Dr. Muggia (Italie), M. le Prof. Nicolaysen (Norvège), M. le Prof. Josselin de Jong (Pays-Bas), M. le Prof. Biedl (Tchéco-Slovaquie) et M. le Prof. C. Roux (Suisse).

Sur la proposition de M. le Prof. Roux, un télégramme de sympathie est envoyé au Prof. Jacques Reverdin, un des premiers pionniers des recherches sur le goître, auquel son âge n'a pas permis d'assister à la Conférence. La réponse émue et reconnaissante de M. Reverdin a été communiquée à la Conférence au cours d'une de ses séances ultérieures.

Puis la Conférence, dont M. le Prof. von Eiselsberg a pris la présidence, entame immédiatement la discussion de la première question mise à son ordre du jour, celle de l'anatomie pathologique du goître, introduite par un rapport de M. le Prof. Aschoff, de Fribourg en Brisgau.

* * *

La conférence a pris fin officiellement le 26 août, à 6 h. du soir, après trois jours de discussions, dont les textes, qu'on trouvera plus loin, montrent toute l'importance.

Dans la courte allocution qu'il a adressée aux membres de la conférence et dans laquelle il a brièvement résumé le bilan de leurs travaux, M. Carrière, président de la commission suisse du goître, s'est plu à constater que le succès de la conférence avait répondu à l'attente de ses organisateurs. Si elle a montré, comme on pouvait le prévoir, que bien des divergences existaient encore sur beaucoup de points, notamment sur l'étiologie du goître, il est incontestable d'autre part qu'elle a notablement déblayé le terrain. Si nous ne pouvons pas encore dire exactement ce qu'est le goître, il semble bien que les opinions se soient sensiblement rapprochées et que le jour ne soit pas très éloigné peut-être où l'entente pourra se faire entre les théories encore en présence. Et cette constatation peut être déjà considérée comme le premier résultat heureux de cette rencontre, de cette prise de contact entre savants voués à l'étude de ces graves problèmes. Mais il y a plus et mieux et, sur quelques points, la conférence a pu enregistrer des résultats positifs, dont elle a pris acte par deux résolutions, qui reflètent nettement l'esprit de ses débats. La première de ces résolutions visait l'unification des nomenclatures anatomo-pathologiques, unification dont il est superflu de souligner la nécessité et dont les débats de la conférence ont montré qu'il ne serait sans doute pas très malaisé de la réaliser; un petit comité, composé de MM. Aschoff - Fribourg en Br., Graham - New-York, de Josselin de Jong - Utrecht, Roussy - Paris, M. B. Schmidt - Würzburg et Wegelin - Berne, qui avait d'ailleurs déjà commencé ses travaux préparatoires au cours de la conférence, a été chargé de formuler des propositions précises basées, d'une façon générale, sur la nomenclature bernoise, en faisant appel, dans la mesure où il le jugera nécessaire, à la collaboration d'autres personnes. La seconde résolution se rapportait également à une question d'unification, celle des statistiques et des méthodes d'enquête qui, seule, permettra de débrouiller l'écheveau des faits et des hypothèses et de hâter la solution définitive au problème. La conférence a chargé la commission suisse du goître d'aviser aux voies et moyens de constituer, pour l'étude de cette question, un comité formé de personnalités prises dans les différents pays et désignés par leurs gouvernements respectifs; ce comité aura également pour mission de préparer les conférences ultérieures: car l'opinion de la conférence a été unanime à reconnaître que Berne

n'était qu'une première étape sur la route qui doit conduire à des résultats définitifs.

Sur un autre point, et non des moins importants, la conférence a paru unanime, à savoir sur la nécessité de poursuivre les essais de prophylaxie antigoîtreuse générale par le moyen du sel iodé et des préparations iodées destinées spécialement à la prophylaxie scolaire, essais actuellement en cours dans divers pays, notamment en Suisse. C'est ce point que visait plus particulièrement la résolution suivante, préparée par les membres italiens de la conférence, et dont celle-ci aurait certainement admis le principe, si le temps avait permis de la discuter:

I partecipanti alla prima conferenza internazionale del gozzo, convinti che giovi estendere, colle debite cautele, a tutte le zone dove l'endemia si presenta con qualche gravità, la profilassi iodica generalizzata a mezzo del sale iodurato, integrata con provvedimenti igienici di indole generale, ritenendo indispensabile un preliminare accertamento dell'aspetto, estensione e gravità dell'endemia in un determinato luogo, fanno voti che si adottino criteri uniformi di accertamento agevolmente applicabili anche dove l'endemia è meno grave, che si promuovano ricerche sistematiche allo scopo di determinare in ogni zona le condizioni ambientali (fisico-chimiche, idrografiche, genere di coltivazione) ed il tenore di vita degli abitanti (igiene della persona e dell'abitazione, alimentazione, genere di lavoro, etc.), onde possibilmente dedurre se a creare e sostenere ogni focolaio concorrano sempre «le medesime condizioni.»

Ainsi donc le travail de la conférence n'aura pas été superflu et les résultats acquis font bien présumer de celle qui la suivra, et à laquelle la commission suisse du goître a été chargée de préparer les voies. M. Carrière a déclaré, à ce propos, que celle-ci était heureuse d'accepter la mission que la conférence, par la résolution rappelée plus haut, lui avait confiée et qu'elle ferait son possible pour la mener à bien.

M. Carrière a voulu remercier une fois encore, au nom de la commission suisse du goître, tous ceux qui ont contribué a assurer le succès de la conférence de Berne: les autorités fédérales, cantonales et municipales, dont l'appui moral et matériel a été si précieux aux organisateurs; le département de l'instruction publique, qui avait mis à leur disposition l'Aula et les salles de sa belle Université; les exposants, dont l'empressement a dépassé toute attente; enfin les membres de la conférence eux-

mêmes, qui ont répondu en si grand nombre à l'appel des organisateurs et dont les rapports et les communications ont donné à cette première réunion la signification et la valeur d'un véritable évènement scientifique. Il a tenu encore à relever la part prépondérante qu'ont prise à l'organisation de la conférence MM. les Prof. de Quervain et Wegelin et il s'est fait l'interprète du sentiment général en leur adressant un remerciement tout particulièrement cordial. Pour terminer, il a exprimé le vœu que les conférences futures conduisent à sa réalisation définitive l'œuvre commencée par celle qui allait prendre fin.

Après M. Carrière, on a entendu encore M. le Dr. Hauswirth, qui représentait à la conférence les autorités de la ville de Berne et qui s'est exprimé comme suit:

Der Gemeinderat der Stadt Bern hat den Stadtarzt beauftragt, ihn an der Internationalen Kropfkonferenz zu vertreten und der hohen Versammlung die besten Wünsche für das Gelingen ihrer Tagung zu entbieten. Ich weiss mich einig sowohl mit den Behörden unserer Stadt, als mit deren ganzen Bevölkerung, wenn ich Ihnen den wärmsten Dank dafür abstatte, dass Sie Bern mit der Abhaltung dieser Konferenz beehrt haben.

Wir sind es in Bern sonst gewöhnt, so hohe Gäste nur beim schönsten Wetter zu empfangen. Leider war während den Konferenztagen der wundervolle Ausblick auf die ewigen Schneeberge, den man sonst von dieser Stätte aus geniesst, durch graue Regenwolken verhüllt. Da jedoch das Wetter dieses Sommers mit seinen verheerenden Stürmen und Gewittern den Behörden unseres Landes fast ebenso schwierige Probleme zu lösen aufgab, wie das Kropfproblem Ihrer erlauchten Gesellschaft, so möchte ich Sie bitten, für die wirklich missliche Wetterlage nicht etwa die Konferenzstadt verantwortlich machen zu wollen.

Ich lebe der besten Hoffnung, dass morgen, wenn Sie per Kraftwagen durch die schöne bernische Landschaft nach Riggisberg fahren, um dort die Wölbungen und Erhöhungen an den Hälsen unserer unglücklichen bernischen Mitbürger zu besichtigen, es Ihnen vergönnt sein werde, von dort aus bei klarer Fernsicht auch die gigantischen Erhebungen der Erdoberfläche unseres schönen Landes, die Berneralpen, bewundern zu können.

Die für unser Volk besonders wertvollen Arbeiten und Forschungen verdienen es in hohem Masse, dass deren Träger, die aus den verschiedensten Ländern der Erde hier zusammengekommen sind, noch einige sonnige Tage der Erholung in unserem Schweizerlande geniessen.

Herzlichen Dank im Namen der Stadt Bern den Veranstaltern und Teilnehmern der Internationalen Kropfkonferenz! »

Enfin, M. le Prof. von Müller a pris à son tour la parole, en ces termes:

« Am Schlusse unserer Tagung ist es unser aller Wunsch, den aufrichtigsten Dank jenen Männern auszusprechen, welche diese Konferenz einberufen und in so vorbildlicher Weise vorbereitet haben, an ihrer Spitze Herrn Dr. Carrière, Herrn Professor de Quervain, Herrn Dr. Stiner und den übrigen Herren der Schweizerischen Kropfkommission.

Man kann von einer Konferenz nicht erwarten, dass sie eine endgültige Lösung der besprochenen Probleme herbeiführt, es wird vielmehr ihre Aufgabe sein, eine Verständigung unter den Aerzten und Forschern der verschiedenen Länder und der verschiedenen Forschungsgebiete anzubahnen und neue Wege für die Lösung der Probleme vorzubereiten. Dieses Ziel wurde durch die Berner Konferenz entschieden gefördert und jeder der Teilnehmer wird eine Menge neuer Anregungen und Erfahrungen mit nach Hause nehmen. Aus dem Studium der Präparate konnten wir entnehmen, wie verschieden sich das Kropfleiden in den einzelnen Ländern darstellt. Schon die Schilddrüse des Neugeborenen zeigt in den Präparaten von Wegelin ein wesentlich anderes Verhalten als wie diejenige von München. In der ersteren wie auch im congenitalen Kropf der Schweiz herrschen die soliden Zellsäulen vor, während in Süddeutschland die Schilddrüse des Neugeborenen schon fast durchweg die Bläschenform darbietet. Der Jugendkropf in der Schweiz sowie derjenige von Wien bietet das Bild der parenchymatösen Wucherung, während in Süddeutschland bereits der Kolloidkropf die Regel ist. In den Kropfpräparaten aus Holland und Norwegen überwiegt der Kolloidreichtum noch in viel höherem Masse als in Süddeutschland. Die Toxicität des Kropfes scheint gleichfalls regionär ausserordentlich verschieden zu sein. Wir haben über die Verbreitung des endemischen Kropfes in Frankreich, Holland, dem Himalaya und namentlich der Schweiz ganz neue Tatsachen erfahren und vor allem gelernt, dass die Endemiebezirke keineswegs ein konstantes Verhalten darbieten, sondern im Verlauf der Jahrzehnte einem ausgesprochenen Wandel unterliegen. Es ist dringend wünschenswert, dass wir über die Ausbreitung und Art des endemischen Kropfes in den verschiedenen Ländern der Erde viel genauere Kenntnisse erhalten und wir wenden uns mit dem Wunsche an die Staatsregierungen, dass sie solche Erhebungen über die Kropfhäufigkeit anordnen mögen. Aus

den Diskussionen haben wir den Eindruck empfangen, dass der Kropf keineswegs ein Leiden einheitlicher Art darstellt. Er dürfte im Himalaya nach den Mitteilungen von Mac Carrison ein anderes Verhalten darbieten als etwa in der Zentralschweiz oder in den nordischen Ländern, von der Chagaskrankheit ganz zu schweigen. Der epidemische Kropf dürfte vom endemischen wohl zu unterscheiden sein, ebenso die genuine Basedow'sche Krankheit trotz aller Uebergänge von der zum Kretinismus führenden Kropfendemie. Die Wirksamkeit und die Gefahren der Joddarreichung scheinen in den einzelnen Ländern recht unterschiedlich zu sein.

Dank der Gastfreundschaft der Schweiz konnten sich die Fachgenossen aus allen Staaten der Erde zur gemeinschaftlichen Besprechung eines wichtigen Problems zusammenfinden, zu einem richtigen Friedenswerk. Zur Beratung über eine scharf umschriebene Frage waren nach gründlicher Vorbereitung nur solche Männer zusammengerufen, welche sich mit diesen Problemen eingehender beschäftigt hatten. Aus diesem Grunde verstanden sich die Teilnehmer der Konferenz unter einander mit Leichtigkeit und es kam eine förderliche Aussprache zustande. Die Zeit der grosssen internationalen medizinischen Kongresse mit ihren Tausenden von Teilnehmern ist, wie ich glaube, vorbei; sie zerfallen in eine Reihe von Einzelkongressen, welche ohne inneren Zusammenhang neben einander tagen und deren Mitglieder sich gegenseitig kaum kennen lernen. Nur wenige Metropolen würden noch im Stande sein, die Unterkunftsmöglichkeit und die Riesensummen aufzubringen, welche für einen Weltkongress erforderlich sind. Der grosse offizielle Apparat, der dabei aufgeboten wird, nimmt nicht nur viel Zeit in Anspruch, sondern er bringt auch mancherlei politische Hemmungen mit sich, welche zu unserer Zeit noch nicht völlig überwunden sind. Hier in Bern ist ein neuer Typus internationaler Konferenzen geschaffen worden, der Nachahmung und vor allem unseren Dank verdient.»

Sur quoi, M. Carrière a déclaré close la première conférence internationale du goître en conviant tous ceux qui y avaient pris part à assister à la conférence prochaine.

* * *

La conférence avait ainsi épuisé son programme officiel; mais elle ne devait pas encore se séparer. Le lendemain, en effet, ses membres étaient les hôtes de M. le Prof. de Quervain, qui avait réuni à sa clinique de l'Hôpital de l'Isle quelques types carac-

téristiques de crétins et qui démontra en outre aux assistants ses méthodes opératoires en exécutant devant eux quelques opérations typiques de goître: le tout coupé par une collation en plein air gracieusement offerte par la direction de l'hôpital.

Et l'après-midi ce fut, après une course charmante à travers la campagne bernoise, toujours sous la direction de M. de Quervain, la visite de l'asile de Riggisberg. Cet asile, jadis demeure patricienne, abrite aujourd'hui, au milieu d'une population d'indigents, tous les types de crétins, ces tristes déchets de l'humanité, dont le progrès social a déjà fortement diminué le nombre et que nous verrons sans doute disparaître un jour, comme la conférence de Berne nous en a confirmé l'espoir. Puis ce fut le retour à Berne, sous les rayons tardifs d'un soleil qui avait enfin consenti à se montrer, et la dispersion finale jusqu'au prochain revoir.

Nous ajoutons encore que la commission suisse du goître avait réuni le soir du 24 août, dans les salons du Schweizerhof, les membres de la conférence en une réception charmante, qui leur a permis de faire connaissance les uns avec les autres et de procéder, dans des conversations sans apparat, à des échanges d'idées qui sont souvent plus fructueux que les débats d'une assemblée.

Pathologische Anatomie der endemischen Struma.

BOSTON MEDICAL
FEB 24 1930
LIBRARY

Zur Anatomie des Kropfes.

Von Ludwig Aschoff, Freiburg i. B.

Meine Herren Präsidenten, verehrte Kollegen!

Mir ist das Los zugefallen, den Reigen der Referenten zu eröffnen. Damit auch die angenehme Pflicht, im Namen der Referenten den Veranstaltern dieser I. internationalen Kropfkonferenz, dem Vorsitzenden und den Mitgliedern der schweizerischen Kropfkommission, für alle ihre Mühe und Zeit, welche sie für die Vorbereitungen zur Konferenz geopfert haben, herzlich zu danken. Dabei möchte ich auch den Namen eines Mannes nennen, dem wir diesen Dank nicht mehr abstatten können, weil er inzwischen von uns geschieden, des Kollegen Hotz, der mit der ihm eigenen Energie und mit allen seinen persönlichen Beziehungen die Schwierigkeiten zu überwinden verstanden hat, welche sich naturgemäss einer solchen erstmaligen Zusammenkunft nach dem Kriege entgegenstellten. Wir werden auch den Reichtum seiner Erfahrungen und die Schlussfolgerungen aus seinen sorgfältigen Beobachtungen hier sehr vermissen.

Diese Konferenz ist für mich nur das Sinnbild der Periodizidät, wie sie sich auf allen Gebieten der medzinischen Forschung offenbart. Nach eifrigster Beschäftigung mit einem Problem kommt immer wieder eine Zeit gewisser Erschöpfung. Dass wir auch in der Kropfforschung schon solche Höhepunkte gehabt haben, wissen Sie alle. Es genügt, die Namen Virchow, Chatin, Baumann, Kocher zu nennen, um auf die fruchtbare Arbeit des vorigen Jahrhunderts auf diesem Gebiete hinzuweisen. Diese Periode hinterliess uns die Lehre von der lebenswichtigen Bedeutung des sogen. Schilddrüsenapparates. Seit etwa 20 Jahren befinden wir uns in einer Periode erneuter Anteilnahme an der Kropfforschung. Die Aera

der Drüsen mit innerer Sekretion zwingt alle Fachgebiete zur genauen Beschäftigung auch mit der Schilddrüse. Eingeleitet und vorbereitet war diese Periode durch die Studien auf pathologisch-anatomischem und histologischem Gebiete, die von Bern ausgingen, und nur in diesem Sinne betrachte ich mich auch berufen, als erster Referent zu sprechen.

* * *

Wenn wir heute an einer geschichtlich so wichtigen Stelle zur Erörterung des Kropfproblems zusammentreten, so habe ich als pathologischer Anatom die besondere Pflicht, einen Kranz der Dankbarkeit vor dem Bilde jenes Mannes niederzulegen, dem wir die wichtigsten anatomischen Kenntnisse auf dem Gebiete der Anatomie und Histologie des Kropfes verdanken. Ohne *Langhans* und seine Schüler ständen wir heute nicht da, wo wir stehen. Ich empfinde es fast als eine Anmassung, über ein Gebiet vor Ihnen zu referieren, für welches erst vor Kurzem der jetzige Inhaber des Langhans'schen Lehrstuhles, mein verehrter Kollege *Wegelin*, den abschliessenden monographischen Unterbau geliefert hat. Wenn ich es trotzdem wage, so geschieht es vor allem, um die weitgehende Uebereinstimmung in der pathologisch-anatomischen Auffassung über Wesen und Einteilung des Kropfes, nicht nur in Europa, sondern in der ganzen Welt festzustellen. Ich kann dieses Referat sozusagen im Namen der bekanntesten Kropfhistologen *(Wegelin, Askanazy, von Jauregg, Bircher, Holst, Josselin de Jong, Lanz, Marine, Lenhart, Boothby, Mac Carty, Wilson, Crile, Masson)* erstatten.

Gehen wir von der heute üblichen Definition des endemischen *Kropfes* oder der *Struma* als einer durch spezifische Gewebsvermehrung bedingten Schwellung der Schilddrüse aus, so ergibt sich ohne weiteres, dass hier ein *Wachstumsproblem* vorliegt, welches sowohl nach der formalen wie nach der kausalen Seite hin behandelt werden muss.

Wie entstehen die verschiedenen, als Struma bezeichneten Wachstumsvorgänge und *wodurch* werden sie ausgelöst? Das sind die beiden Fragen, die uns beschäftigen sollen. Da alles pathologische Wachstum das physiologische nachahmt, jedenfalls von ihm seinen Ursprung nimmt, so ergibt sich auch für uns eine einfache Gliederung des Stoffes, und zwar in das *physiologische Wachstum der Schilddrüse*, in das *pathologische gutartige Wachstum* derselben (d. h. die sog. gutartigen Strumen) in das *pathologische bösartige Wachstum* derselben (d. h. die sog. bösartigen Strumen) und

endlich in das *pathologische Wachstum bei gleichzeitiger Funktionsaufhebung des nicht gewucherten Drüsengewebes* (die sog. kretinistische Struma). *Wegelin* und ich haben uns in diese Aufgabe geteilt. Während ich über das physiologische und gutartige Wachstum sprechen werde, wird Kollege *Wegelin* über die bösartigen und kretinistischen Strumen referieren.

Ich beginne mit der *physiologischen Wachstumskurve der Schilddrüse* des Menschen. Wir wissen, dass die Schilddrüse, wie alle übrigen Drüsen mit innerer Sekretion, in erster Linie als Wachstumsdrüse wirkt. Wir werden darüber in dem physiologischen Referat genaueres hören. Um so begreiflicher ist es, dass mit den Periodizitäten des Lebens auch *Periodizitäten im Wachstum* der Schilddrüsen verbunden sind. Nach der ersten Anlage der Schilddrüse als solide Epithelknospe zwischen der ersten und zweiten Kiementasche erfolgt ein schnelleres Wachstum der vom Ductus thyreoglossus abgelösten Drüsenmasse in Form vielfach zusammenhängender Epithelplatten, welche durch stärker eindringendes Mesenchym in solide Stränge zerlegt werden. In diesen letzteren entstehen bereits im zweiten Schwangerschaftsmonat die ersten Bläschen (Follikel), durch eigenartige Umordnung der Epithelien. Während die bläschenförmige Umwandlung von der Peripherie zum Zentrum fortschreitet, findet gleichzeitig eine Zerlegung des ganzen Komplexes in einzelne Läppchen statt. Jedes Läppchen wächst dann durch nach auswärts gerichtete epitheliale Sprossung der einzelnen Bläschen und Abschnürung der Sprossen weiter, wobei durch einsprossendes Bindegewebe die Zerlegung in weitere Läppchen gefördert werden kann. Kurz vor der Geburt ist die Hauptarbeit im Wachstum geleistet. Doch muss natürlich noch proliferationsfähiges Material vorhanden sein, sonst könnte ja kein extrauterines Wachstum mehr stattfinden. Dieses findet sich in jedem einzelnen Follikel vor. Es scheint mir aber sicher, dass sowohl an jedem Follikel, wie in jedem Läppchen Unterschiede in der Wachstumsneigung bestehen. Diejenigen Teile der Läppchen, die sich am frühesten völlig in Bläschen umwandeln, sind die peripheren, während im Zentrum ein oder mehrere Restkanälchen übrig bleiben, die sich durch ihre längliche und vielbuchtige Form, sowie durch meist tiefer färbbares Epithel von den fertigen Follikeln unterscheiden. Auf diese zentralen Kanälchen haben schon *Langhans* und seine Schülerin *Zielinska* die Aufmerksamkeit gelenkt. Ich möchte sie für das am wenigsten differenzierte Material der Schilddrüsenanlage halten, aus welchen in späteren Jahren bei Einwirkung besonderer Wachstumsreize am leich-

testen neues Schildrüsengewebe gebildet wird. Wir kommen später darauf zurück. Man könnte sie als Restkanälchen oder *Zentralkanälchen* bezeichnen. Damit soll nicht gesagt sein, dass das extrauterine Wachstum der Schilddrüsenläppchen nur von den Zentralkanälchen aus vor sich geht. Vielmehr beteiligen sich hier auch die bereits fertigen Follikel. Aber auch hier scheinen ganz bestimmte Gesetze das Wachstum zu beherrschen. Sind diese auch in der ruhenden oder langsam wachsenden Schilddrüse nicht ohne weiteres nachweisbar, so treten sie bei beschleunigtem Wachstum umso stärker hervor. Es zeigt sich dabei, wie wir später sehen werden, eine Bevorzugung des einen Poles in jedem Follikel, den man als den *vegetativen Pol* bezeichnen kann. Von hier aus erfolgt in erster Linie die Neubildung des Epithels und die Bildung neuer Follikel. *Wir möchten als eine Art Wachstumsgesetz feststellen, dass in jedem Follikel ein Pol als vegetativer bevorzugt ist und dass in jedem Läppchen die Wachstumsenergie am längsten in den sogen. Zentralkanälchen erhalten bleibt.* Dass die Schilddrüse schon während des fetalen Lebens ihr spezifisches Sekret , das Kolloid, zu bilden beginnt, steht fest. Doch sind die Mengen gering und sehr wechselnd. Am ehesten findet es sich in den peripheren Follikeln der Läppchen, am seltensten in den Zentralkanälchen.

Mit der Geburt hat die Schilddrüse nicht nur eine bestimmte Differenzierung, sondern auch ein verhältnismässig hohes Gewicht erreicht. Dasselbe beträgt für kropffreie Länder etwa 1 : 1500 des Körpergewichtes. Man hat dieses relativ hohe Gewicht, welches sehr bald auf 1 : 4000 absinkt, mit einer besonderen Geburtshyperämie und einem durch den Geburtsakt bedingten Oedem der Halsteile zu erklären versucht. Zweifellos besteht eine solche Geburtsveränderung. Man hat auf sie auch einen in Neugeborenen-Schilddrüsen besonders häufigen Befund, nämlich den der *epithelialen Desquamation* zurückzuführen versucht. Diese Ablösung der Epithelien sollte nach Ansicht der Einen ein physiologischer Vorgang sein und zur Bildung des Schilddrüsensekretes beitragen, nach Ansicht der Andern einen pathologischen, für das kindliche Leben bedenklichen Degenerationsprozess darstellen. Wir dürfen heute sagen, dass keine dieser Annahmen zutrifft. Es ist durch frühzeitig nach dem Tod vorgenommene und vorsichtig ausgeführte Fixierung der möglichst wenig berührten Neugeborenen-Schilddrüsen gelungen, diese Desquamationsbilder ganz auszuschalten. Damit ist einwandfrei gezeigt, dass es sich nur um eine postmortale Mazeration, um eine durch die grobe Quetschung des Organes bei der Herausnahme aus der Leiche noch begünstigte kadaveröse Verän-

derung handelt. Ein neuer Hinweis auf die Notwendigkeit kritischer Berücksichtigung etwaiger Kunstprodukte. Zu solchen Kunstprodukten gehören auch die in den Neugeborenen-Schilddrüsen beschriebenen soliden Zellhaufen, die als fötale Adenome *Wölflers* in der Literatur eine so grosse Rolle gespielt haben. Wir dürfen heute sagen, dass es sich auch hier in der Regel um nichts anderes als um besonders starke Quetschungsprodukte durch Pinzetten usw. handelt. Man kann die gleichen Bilder kerndichter Haufen auch an ektomierter Tonsillen, an exstirpierten Wurmfortsätzen usw. an den chirugischen Quetschungsstellen nachweisen.

Scheiden wir diese Artefakte aus, so bleibt, von den Geburtshyperämien, von dem Oedem abgesehen, nichts besonders Charakteristisches für die Neugeborenen-Schilddrüse übrig.

Trotzdem ist *der im Laufe des ersten Lebensmonates stattfindende absolute Gewichtssturz* nicht nur auf einen Ausgleich der Zirkulation, sondern auch tatsächlich auf Abnehmen des Umfanges des Drüsengewebes zu beziehen. Allerdings nicht im Sinne eines Unterganges von Zellen, etwa durch die erwähnte Desquamation, sondern mehr im Sinne des Oedem- und Sekretschwundes. Erst ganz allmählich setzt die Bildung eines Sekretes wieder ein. Die mit dem Körperwachstum parallel gehende Zunahme des Drüsengewichtes in den Jahren der Kindheit ist aber auch im Wesentlichen auf ein richtiges Wachstum der Drüsen zurückzuführen. Doch hält sich Wachstum und Kolloidbildung bis zur zweiten Dentition in mässigen Grenzen.

Erst jetzt, im *Knaben- und Mädchenalter,* beginnt ein bis in die Anfänge der Pubertät, ja gelegentlich bis an das Ende derselben sich erstreckende stärkere Gewichtszunahme. Sie führt in den kropffreien Ländern zu einer mehr oder weniger merkbaren Zunahme des Halsumfangs. Da diese gewöhnlich nicht stört oder entstellt, so spricht man wohl von einer *Praepubertäts- oder Pubertätsschwellung,* aber nicht von einem Kropf. Es ist allgemein bekannt, dass die Schwellung nach der Pubertät wieder zurückzugehen pflegt und zum normalen Bild der Erwachsenen-Schilddrüse überleitet.

Bei diesen Pubertätschwellungen handelt es sich einmal um stärkere Füllung der Follikel mit Kolloid, das andere Mal um richtige Neubildung von Schildrüsengewebe. Im Grossen und Ganzen gehen diese wie gewöhnlich durch langsame Aussprossung und Abschnürung neuer Follikel seitens der alten Follikel und der Zentralkanälchen vor sich. Man kann nicht von einem besonderen Sichtbarwerden der Wachstumsvorgänge sprechen. Der gewöhnliche Typus des Wachstums bleibt gewahrt.

Die nach der Pubertät einsetzende Abschwellung beruht wiederum nicht auf einer Einschmelzung von Gewebe, sondern in einer Resorption und Eindickung des Follikelsekretes, wobei auch der Wechsel in der Blutfüllung eine gewisse Rolle spielen kann. Aehnliche, allerdings viel geringere Schwankungen des Umfanges macht die Schilddrüse des geschlechtsreifen Weibes bei jeder Menstuationsperiode und in jeder Schwangerschaft durch.

Das Gewicht der *Erwachsenen-Schilddrüse* sinkt im Laufe des Lebens zunächst sehr langsam, im höheren Alter etwas schneller ab. Der histologische Bau bleibt bis etwa in das sechste Jahrzehnt der gleiche. Die Läppchen der Schilddrüse bestehen aus mittelgrossen und kleinen kolloidhaltigen, selten leeren Follikeln. Die Zentralkanälchen sind nur spärlich vorhanden oder geschwunden. Das Kolloid ist eingedickt, zäher, intensiver färbbar. Die Deutung der verschiedenen Färbbarkeit der Kolloide (basophiles und azidophiles Kolloid) stösst noch auf Schwierigkeit. Ich selbst möchte in dem wechselnden Verhalten zu den verschiedenen Farbstoffen in Uebereinstimmung mit *Wegelin* keine Hinweise auf chemische Verschiedenheit, sondern nur auf verschiedene Dispersitätsgrade sehen. In dem Kolloid treten Kristalle auf. Die Epithelien zeigen feintropfige Verfettung und Pigmenteinlagerungen. Die Struktur der Schilddrüse, ihre Läppchen- und Follikeleinteilung bleibt vollständig gewahrt.

Auch im *höheren Alter,* im siebenten und achten Jahrzehnte ist von einer eigentlichen Degeneration der Schilddrüse keine Rede. Wohl zeigt sich Abnahme und völliger Schwund des Kolloids, eine zunehmende Atrophie der Follikelepithelien mit eigenartiger Umwandlung einiger Epithelien in riesenkernhaltige Gebilde, sogenannter atrophischer Kernwucherung, stärkere Pigmentierung, Zunahme der Gerüstsubstanz durch Zusammensintern. Man kann also von einer senilen Sklerose sprechen, aber nicht von fibröser, hyaliner, kalkiger oder sonstiger Degeneration, wie sie für die später zu besprechenden knotigen Strumen so charakteristisch ist. Diese gibt es in den gewöhnlichen Schilddrüsenläppchen auch im höchsten Alter nicht. Das stärkere Hervortreten kleiner Fettgewebsinseln sei aber hervorgehoben.

Auf Nerven- und Gefässsystem der normalen Schilddrüse gehe ich hier nicht ein. Ebensowenig auf die Frage der Kolloidbildung und der Kolloidresorption, da diese im physiologischen Referat gestreift werden wird. So weit sie für die Strumen von Bedeutung ist, werden wir noch auf sie zurückkommen.

Mit dieser kurzen Skizzierung des Lebenslaufes der normalen

Schilddrüse in kropffreien Ländern haben wir nun die grobanatomischen und histologischen Unterlagen für einen *Vergleich* mit denjenigen Wachstumsvorgängen gewonnen, die wir in den sog. *Kropfländern* an der Schilddrüse beobachten können. Auch hier dürfen wir eine *Wachstumskurve* zeichnen und an der Hand derselben die sogenannte *Strumafrage* erörtern. Denn um es gleich vorauszunehmen, besteht der Hauptunterschied zwischen den Schilddrüsen in kropfarmen Ländern und in Kropfländern darin, dass in den letzteren das Gewicht der Schilddrüsen während des ganzen Lebens, von der Geburt an bis zum Tode höhere Zahlen aufweist, als in dem ersteren. *Die Lebenskurve der Schilddrüse in kropfigen Ländern verläuft, nach dem Gewicht beurteilt, auf einem viel höheren Niveau.* Es treten daher auch alle Schwankungen in derselben viel deutlicher hervor. Das zeigt sich schon bei den Schilddrüsen der *Neugeborenen.* Die vergleichenden Untersuchungen, welche sowohl in Bern wie in Freiburg bei den Neugeborenen des norddeutschen Tieflandes einerseits, bei den Neugeborenen der zentraleuropäischen Gebirgsländer anderseits ausgeführt wurden, haben ergeben, dass die Gewichte der Schilddrüsen bei letzteren durchschnittlich 5—6 gr. höher liegen als die ersteren. Oft werden ganz erstaunliche Zahlen, z. B. solche von 102 gr. festgestellt. Der Unterschied zeigt sich am besten in Vergleichspräparaten. Das Neugeborene der Kropfländer kommt in vielen Fällen bereits mit richtigem Kropfhals auf die Welt. Legt man die Schilddrüse frei, so sieht man, dass sie sich nicht nur seitlich, sondern besonders auch nach hinten um Luftröhre und Speiseröhre herum entwickelt hat. Sie stellt ein förmliches Hindernis für Atmung und Nahrungsaufnahme dar. Oft gehen die Kinder mit solchen kropfigen Schilddrüsen an Erstickung zu Grund. Ob der Kropf allein daran Schuld ist, vielleicht durch seine schwere Verschiebbarkeit oder durch seine offenbare Beeinflussung der Zirkulation, muss dahin gestellt bleiben. Wir haben in Freiburg im Laufe der letzten 10 Jahre 20 Erstickungsfälle an Neugeborenen-Kropf unter 186 Neugeborenen-Sektionen gesehen. Andere Todesursachen waren in diesen Fällen nicht zu finden. Insbesondere spielte ein Status thymico-lymphyticus keine Rolle.

Das histologische Bild des Neugeborenen-Kropfes ist das der reinen Hyperplasie. Man bezeichnet daher diesen Kropf als *Struma parenchymatosa neonatorum.* Ob mehr Läppchen angelegt sind oder nur grössere Läppchen, ist im Einzelfalle schwer zu entscheiden. Jedenfalls sind die einzelnen Follikel nicht vergrössert. Die Schilddrüse gleicht im Grossen und Ganzen derjenigen eines Neu-

geborenen kropffreier Länder. Natürlich wird auch hier die sogenannte Desquamation beobachtet, deren postmortalen Charakter ich bereits betonte. Bei dem oft sehr erheblichen Blutreichtum des Neugeborenenkropfes ist die Empfindlichkeit der Epithelien gut zu verstehen. Die übermässige Füllung der Kapillaren hat auch von einem *teleangiektatischen oder Gefässkropf* sprechen lassen. Doch kann davon keine Rede sein.

Am wichtigsten wäre es zu wissen, wann sich diese kropfige Hyperplasie im fötalen Leben entwickelt. Besteht schon von Anfang an eine zu breite Anlage, oder entwickelt sich die Schilddrüse erst in den spätern Schwangerschaftsmonaten zu dieser besonderen Grösse? Die Frage des fetalen Kropfes *(Struma fetalis)* hat noch keine Bearbeitung gefunden.

Der Gewichtsabsturz der Schilddrüse nach der Geburt erfolgt in ähnlicher Weise wie bei den Schilddrüsen der norddeutschen Tiefebene. Durchschnittlich sinkt das absolute Gewicht gut um 1 gr. Alles, was ich darüber bei den normalen Schilddrüsen gesagt habe, gilt auch hier.

Gleich wie bei den Neugeborenen, so tritt auch bei den Knaben und Mädchen nach dem Beginn der zweiten Dentition eine gegenüber den kropffreien Ländern auffallend starkes Wachstum der Schilddrüse hervor. Das ist der besonders von den nordamerikanischen und Schweizer Verhältnissen her bekannte *Schulkropf.* Da er sich bis in die Zeit der Pubertät hinein, ja gelegentlich über dieselbe hinaus progressiv entwickelt oder jedenfalls entwickeln kann, ehe eine Rückbildung eintritt, so wird er auch als *Pubertätskropf* (adolescent goitre, goitre dit scolaire) bezeichnet. Sein Umfang kann sehr erheblich werden. Gewichtszahlen wie 170 gr. sind nichts aussergewöhnliches. Auch hier bestehen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Beim weiblichen tritt zu der Pubertätsschwellung noch eine Menstruations- oder gegebenenfalls Graviditätsschwellung dazu, welche natürlich auch in späteren Lebensjahrzehnten noch offenbar wird. Daher übertrifft das Durchschnittsgewicht der weiblichen Schilddrüse auch in Kropfländern das der männlichen. Die Verdickung des Halses ist bei dieser Kropfform eine wechselnd starke, da nicht alle Kinder gleichmässig stark erkranken. Man hat daher mehrere Grade der Schwellung unterschieden, um auch für die Messungen in der Schule einen bestimmten Masstab zu haben. Der von der Schweizer Kropfkommision gemachte Vorschlag *(Klinger)* ist auch in den übrigen europäischen Ländern angenommen worden. Ich verweise auf die klinischen Referate.

Anatomisch zeigt sich in der Regel — von den Ausnahmen werden wir später hören — eine diffuse Schwellung der Schilddrüse. Die Konturen bleiben glatt. Man spricht daher von einem *diffusen Kropf*. Die Ausbreitung desselben beschränkt sich auf die Halsgegend. Es kommt zu starker Umgreifung der Luft- und Verdauungswege, die zu wesentlichen Störungen führt. Gelegentlich wird schon in diesen frühen Jahren (im zweiten Jahrzehnt) eine Kompression der Trachea, eine sogenannte Säbelscheidentrachea gefunden. Jedenfalls ist es nicht nur der Schönheitsfehler, welcher zur Operation drängt, sondern auch das gestörte körperliche Befinden. Die Rückwirkung auf das Herz ist bekannt. Sie soll später besprochen werden. Erwähnt sei noch die stärkere Füllung der Gefässe, besonders in der Kapsel der Schilddrüse. Dass der Kropf an sich eine Veränderung der überliegenden Weichteile bedingt, ist mir nicht bekannt. Für etwaige Verhärtungen der Kapsel müssen vorausgegangene therapeutische Massnahmen (Jodbehandlung, Bestrahlung) verantwortlich gemacht werden.

Besonders interessiert nun der *makro- und mikroskopische Aufbau dieses Schul- oder Pubertätskropfes.* Soweit ich die Literatur übersehe, zeigt sich in allen Kropfländern (Vereinigte Staaten, Schweiz, Süddeutschland, Oesterreich) das gleiche Bild. Abweichungen bedürfen einer besonderen Erklärung. Dieses Bild besteht in einem eigenartigen Typ des Wachstums. Nämlich nicht nur in einer Neubildung von Follikeln, sondern gleichzeitig in einer erheblichen Vergrösserung der Follikel selbst. Dabei füllt sich der Follikel auch stärker mit Kolloid, sodass die ganze Schnittfläche der vergrösserten Schilddrüse auffallend transparent wird. Gewöhnlich kann man die vergrösserten Follikel, die sich zu kleinen Cysten erweitern können, schon mit blossem Auge erkennen. Man nennt eine solche Form des Kropfes nach diesem hervorstechenden Merkmal eine *Struma diffusa colloides* (diffuse colloid goitre, goitre colloid diffus) und wegen der grossen Follikel *Str. diff. coll. macrofollicularis.*

Mikroskopisch ist das Bild noch bemerkenswerter und zwar durch die Art des Schilddrüsenwachstums. Ueberall sieht man an den vergrösserten Follikeln kleine polsterartige Vorsprünge, die von einem besonders hohen und stärker färbbaren Epithel bedeckt sind, während die übrigen Kreisabschnitte des Follikels nur einen niedrigen, förmlich plattgedrückten Zellkranz tragen. Die polsterartigen Vorwölbungen entsprechen im Grossen und Ganzen dem vegetativen Pol des stark kolloidgefüllten Follikels. Sie enthalten zahlreiche kleinste, durch Abschnürung neugebildete Follikel. Un-

ter allmählicher Vergrösserung schieben sich dieselben langsam nach aussen in die Spalträume zwischen den alten grösseren Follikeln vor und tragen so zur allgemeinen Vergrösserung des Schilddrüsengewebes bei. Dabei wird zunächst der Gesamtaufbau der Schilddrüse nicht verändert. Die Läppchenstruktur bleibt durchaus erhalten, nur ist jedes Läppchen auf das mehrfache vergrössert. Wegen der starken, ohne weiteres sichtbaren Proliferation nennt man diese Form des Kropfes die *Struma diffusa colloides macrofollicularis proliferans.*

Ueberlegt man sich, was diese Art von Schilddrüsenwachstum bedeutet, so kann man es nur als ein besonders *überstürztes aber sonst durchaus physiologisches Wachstum* deuten. Die Abschnürung neuer Follikel von den alten, die beim ruhigen, langsamen Wachstum der Schilddrüse nur schwer verfolgbar ist, wird hier augenfällig. Durch die verhältnismässig schnelle Neubildung am vegetativen Pol wird dieser erst recht erkennbar. Trotz der überstürzten Neubildung ordnen sich die jungen Follikel allmählich der Gesamtstruktur wieder ein. Es hat also, was ich betonen möchte, bei der Bildung des Pubertätskropfes der Charakter des Schilddrüsenwachstums keine Aenderung erfahren. Geändert hat sich nur die Menge der Kolloidbildung und das Tempo der Follikelneubildung.

Wenn wir diese eben beschriebene Form des Pubertätskropfes als charakteristisch bezeichneten, so müssen wir hinzufügen, dass das nicht für alle Kropfgebiete gilt. In einigen Ländern tritt an die Stelle des Kolloidkropfes der sogenannte *parenchymatöse Kropf* (diffuse hypertrophy of the thyroid, goitre parenchymateux *(Str. diff. parenchymat.)* Hier zeigt schon die Schnittfläche der vergrösserten Schilddrüse ein ganz verändertes Bild. Der glasige Glanz des Kolloids tritt zurück. Es herrscht ein mehr fleischiger, oft leberähnlicher Ton vor, der an die Basedowschilddrüse erinnert. Nach mündlicher Mitteilung scheinen diese Art Pubertätskröpfe in der Schweiz prozentual häufiger vorzukommen, als etwa in Baden, in der Pfalz, im Odenwald. Immerhin überwiegt auch in der Schweiz der Kolloidkropf im Pubertätsalter. Dagegen konnte *Orator* in Wien fast nur parenchymatöse Kröpfe beobachten. Dieser Unterschied, der auch für die Vereinigten Staaten zu gelten scheint *(Marine* und *Lenhardt),* lässt an bestimmte, in der Umwelt gegebene Einflüsse denken, die ein regionär verschiedenes Aussehen der Pubertätskröpfe bedingen. Sehr auffallend ist, dass sich im letzten Jahr der Charakter der Wiener Pubertätskröpfe, wie mir Kollege *Bürkle-de la Camp* mitteilte, und zwar unabhängig von

einer Jodprophylaxe, geändert hat. An Stelle des parenchymatösen Kropfes ist jetzt mehr der Kolloidkropf getreten.

Trotz dieses Zurücktretens oder nur vorübergehenden Auftretens des parenchymatösen Pubertätskropfes müssen wir uns auch mit ihm genauer beschäftigen. Im histologischen Bilde sieht man eine allgemeine Vergrösserung der Läppchen infolge Zunahme des Parenchyms. Es handelt sich um eine Neubildung von Follikeln, die man jedoch nicht so gut verfolgen kann, wie bei dem Kolloidkropf, weil die einzelnen Follikel sehr wenig oder gar kein Kolloid enthalten. Dieses Fehlen des Kolloids macht es auch verständlich, dass der Umfang des parenchymatösen Kropfes niemals denjenigen des Kolloidkropfes erreicht. Im letzteren Falle tritt zu der Vermehrung des eigentlichen Parenchyms noch die Zunahme des Umfanges durch das angehäufte Kolloid.

Auch hier liegt ein beschleunigtes, aber durchweg physiologisches Wachstum vor. Durch Epithelsprossung aus den Wänden der Follikel und Zentralkanälchen und alsbald erfolgende Abschnürung entstehen die neuen Follikel. Man möchte daraus schon schliessen, dass bei der Bildung des Pubertätskropfes — und ähnliches gilt für die einfache Pubertätsschwellung der Schilddrüsen in kropffreien Ländern — kein pathologischer, sondern nur ein erhöhter physiologischer Reiz das Gewebe trifft. Warum dieser Reiz das einemal nur zur reinen Parenchymvermehrung, das anderemal gleichzeitig zur erhöhten Kolloidbildung führt, muss in Nebenbedingungen begründet sein. Wir kommen später darauf zurück.

Dieser Pubertätskropf klingt nun genau so, wie die einfache Pubertätsschwellung, von der Mitte des dritten Jahrzehntes langsam ab. Bei der bekannten grossen individuellen Verschiedenheit in Bezug auf Lebensalter und Stärke des Auftretens des Pubertätskropfes nimmt es uns nicht wunder, wenn auch das Abklingen sehr verschiedenartig verläuft. Je langsamer dasselbe vor sich geht, umso grösser bleibt der Kropf, welchen der Betreffende in die späteren Jahrzehnte mithineinschleppt. Aber auch bei denen, bei welchen die Abschwellung deutlicher ist, bleibt das Gewicht der kropfigen Schilddrüse gegenüber demjenigen in kropffreien Ländern merklich erhöht. Da in Europa dieser Kropf der Erwachsenen hauptsächlich in den gebirgigen Teilen gefunden wird, so hat man ihm den Namen des *Gebirgskropfes* gegeben. Das Aussehen dieses Gebirgskropfes oder des *Kropfes der Erwachsenen* ist in den Fällen, wo noch keine Komplikation durch die Entwicklung von Knoten, sogenannten Adenomen, eingetreten ist, ein mehr

oder weniger charakteristisches. Auf der Schnittfläche zeigt er ein deutliches transparentes Aussehen, woraus man ohne weiteres auf einen stärkeren Kolloidgehalt schliessen kann. Das bestätigt auch der mikroskopische Schnitt. Doch zeigt das Kolloid gegenüber demjenigen in der Pubertätsstruma eine tiefere Färbbarkeit, ist zähflüssiger geworden, anscheinend eingedickt. Auf dieser Eindickung beruht gewiss zum grossen Teil die Verminderung des Umfanges, welchen wir an den Schilddrüsen der Kropfländer, aber auch an denjenigen der kropffreien Länder, beim Uebergang aus dem Pubertätsalter in das Erwachsenenalter feststellen können. Mit der Eindickung des Kolloids geht auch eine Verkleinerung der Follikel einher. Aber ehe diese einsetzt, hat das weitere Wachstum der Schilddrüse, wie es für den Pubertätskropf charakteristisch war, aufgehört. Man sieht, soweit es sich um den Kolloidkropf handelt, keine Vegetationsknospen mehr. Die Polsterbildungen in den Follikeln sind geschwunden, das Epithel ist im ganzen Umfange wieder gleich niedrig geworden. Noch aber sind die Follikel gross und reich an mehr dünnem Kolloid. Man spricht dann von einer *Str. diff. coll. macrofoll. non proliferans*. Sobald aber die Schilddrüse zur Ruhe gekommen ist, setzt auch die Eindickung des Kolloids und die Verkleinerung der Follikel ein. Damit ist der Zustand des Gebirgskropfes, der *Str. diff. coll. microfoll.* erreicht.

Nun schreitet die Verkleinerung des Gebirgskropfes ganz entsprechend der Altersverkleinerung der nicht kropfigen Schilddrüse mit zunehmendem Alter zwar langsam, aber doch am Gewicht nachweisbar vor, um in den höheren Lebensjahrzehnten eine stärkere Neigung der Kurve nach abwärts zu zeigen. Man könnte diesen *Greisenkropf* als *Str. diff. atrophicans* bezeichnen. Auch er zeigt bemerkenswerte Eigentümlichkeiten. Die verkleinerte, dem Gewicht nach die Erwachsenen-Schilddrüse kropffreier Länder aber noch immer überragende Drüse ist auffallend derb, ihre Schnittfläche hat an Transparenz verloren und zeigt einen mehr bräunlichen Farbenton. Im histologischen Bilde fallen die starke Verkleinerung der einzelnen Follikel, die hochgradige Eindickung und tiefe Färbbarkeit oder gar der Schwund des Kolloids auf. Dabei zeigen die Zellen ganz die gleichen Veränderungen wie in der gewöhnlichen Altersschilddrüse. Einzelne von ihnen werden auffallend gross, ihre Kerne sind unfraglich geschwollen, gelegentlich zu mehreren in einer Zelle enthalten. Das Bild gleicht ganz dem der gewöhnlichen senilen Schilddrüse, nur dass der Kolloidreichtum und der Gesamtumfang des Parenchyms grösser ist als bei der letzteren.

Von dieser Regel, dass auch die kropfige Schilddrüse der glei-

chen Lebensatrophie verfällt, wie die nichtkropfige, gibt es allerdings Ausnahmen. Man sieht nicht selten, dass gerade bei betagten Individuen des sechsten, siebenten und achten Jahrzehntes die Schilddrüse wieder an Gewicht zunimmt. Die starke Transparenz der Schnittfläche zeigt schon den wieder vermehrten Kolloidgehalt an und das mikroskopische Bild erinnert ganz an die Kropfform der Pubertät. Man könnte von einem *recurrierenden Kolloidkropf* sprechen. Man hat förmlich einen Verjüngungsprozess, einen Rückfall in das Kindes- und Pubertätsalter vor sich. Wieweit an diesem Rückfall die beiden Geschlechter gleichmässig beteiligt sind, entzieht sich meinem Urteil. Bis jetzt habe ich den Eindruck, dass besonders das männliche betroffen wäre. Dieser Vorgang an der atrophischen Schilddrüse erinnert an das Wiederauftreten blutbildenden Knochenmarks in den langen Röhrenknochen und an die reichliche Bildung lymphatischer Knötchen in dem Knochenmark.

Damit hätten wir einen Ueberblick über die Lebenskurve der kropfigen Schilddrüse gewonnen. Wir sehen, dass dieselbe derjenigen der nichtkropfigen Schilddrüse mehr oder weniger parallel geht und nur insgesamt, auf Grund der Gewichtsbetrachtung, in einer höheren Lage verläuft.

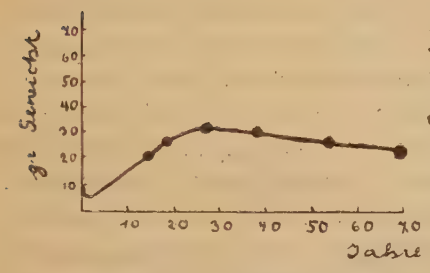


Abb. 1. Wachstumskurve der Schilddrüse und ihrer Knoten in „kropffreier“ Gegend.

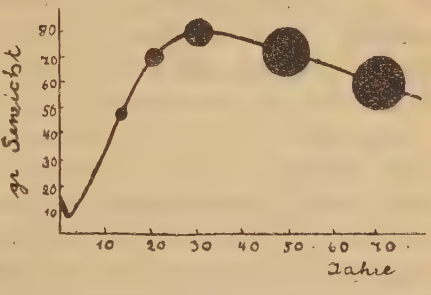
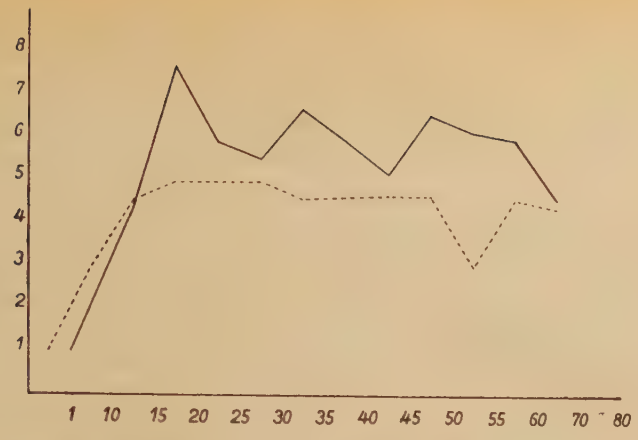


Abb. 2. Wachstumskurve der Schilddrüse und ihrer Knoten in „kropfiger“ Gegend.

Man hat neuerdings versucht, eine vergleichende Lebenskurve der Schilddrüse nicht nur nach dem Gewicht *(Klöppel)* oder der Wachstumsenergie, soweit sie aus dem histologischen Bilde zu ersehen ist *(Bürkle-de la Camp, Büchner)*, sondern einfach nach der Durchschnittsgrösse der Follikel aufzustellen *(Schaer)*. Die Schilddrüsen mit der grössten Durchschnittsgrösse der Follikel wurden als die stärkst entwickelten angesehen. Dabei ergab sich die merkwürdige Tatsache, dass die Lebenskurve der Gebirgslandschilddrüse viel

langsamer anstieg, als die der Tieflandsschilddrüse. Ausserdem liegt die Durchschnittsgrösse der Follikel bei den Gebirgslandschilddrüsen dauernd unter derjenigen der Tieflandschilddrüse, auf dem Höhepunkt sogar um 200 Mikra. Das widerspricht der obigen Darstellung der Wachstumskurve der Schilddrüse in Gebirgsländern. Demgegenüber sind von *Büchner* und *May* aus einem grösseren Material von Drüsen kropfreicher und kropfarmer Länder noch einmal Lebenskurven nach der Wachstumsenergie der Drüse, wie sie sich aus dem gesamthistologischen Bilde mit besonderer Berücksichtigung der Proliferationsvorgänge ergeben, berechnet worden. Dabei wurde die einfache parenchymatöse Schilddrüse als Ausgangspunkt gewählt, und die makrofollikuläre proliferierende Form als Höchstzahl gesetzt. Also nicht die Grösse der Follikel allein, sondern die vorhandenen oder nicht vorhandenen Zeichen der Proliferation waren für die Schätzung massgebend. Wenn sich die Proliferationsknospen in den vergrösserten Follikeln sehr stark entwickeln, so werden dadurch nicht nur die Lumina der Follikel eingeengt, sondern es musste durch die reichliche Bildung ganz kleiner neuer Follikel innerhalb der Proliferationsknospe die Durchschnittsgrösse der Follikel auf ein mittleres Mass oder gar darunter sinken. Die Durchschnittsgrösse der Follikel allein, wie sie *Schaer* als Unterlage genommen hat, ist kein geeigneter Massstab für die Beurteilung der Wachstumstendenz der Schilddrüse. Berücksichtigt man aber gleichzeitig die Proliferationsvorgänge, so zeigt sich eine weitgehende Uebereinstimmung mit dem früher geschilderten Verlauf der Lebenskurve, die nach dem Gewicht und dem histologischen Gesamtbild von *Bürkle-de la Camp* einerseits und *Büchner* andererseits berechnet worden waren. Die stärkste Proliferation fand sich sowohl bei den Tieflands- wie bei den Gebirgslandschilddrüsen im Pubertätsalter, wie die beigegebene Kurve zeigt. Ausserdem überwiegt die Proliferationstendenz, wenigstens vom Beginn der Pubertätszeit ab, deutlich bei den Gebirgslandschilddrüsen. Das alles spricht, zumal unter Berücksichtigung der Gewichtskurve, dafür, dass das Wachstum der Schilddrüse in der Pubertätszeit bei den sogenannten Gebirgslandschilddrüsen schneller erfolgt, als bei den Tieflandschilddrüsen, dass also die Entwicklungskurve bei den ersteren nicht flacher, sondern steiler ansteigt, wie bei den letzteren. Dagegen kann die Annahme von *Schaer*, dass der Höhepunkt der Entwicklung bei den Gebirgslandschilddrüsen erst mit dem 30. Jahre erreicht ist, ganz wohl zutreffen, da sich die vermehrte Wachstumstendenz des Pubertätsalters bis in diese Zeit hinein auswirken kann.



——Gebirgsschilddrüsen ♀ 58 } unter Ausschluss der Schilddrüsen
.....Tieflandschilddrüsen ♀ 52 } gravider Frauen.

Diese verhältnismässig *regelmässige Lebenskurve der Schilddrüse, sowohl der nichtkropfigen wie der kropfigen, erleidet nun eine Störung durch die Entwicklung von Knoten innerhalb des Schilddrüsengewebes.* Da diese Knoten in den kropfigen Schilddrüsen sich besonders stark zu entwickeln pflegen und dem ganzen Kropfleiden in höherem Alter den Stempel aufdrücken, so hat man diese Form des Alterskropfes auch als *knotigen Kropf* oder *Struma nodosa* (adenomatous goitre, goitre nodulaire) im Gegensatz zur *Str. diff.* bezeichnet. Wenn ich hier von einer besonderen Form des Alterskropfes spreche, so soll damit nicht gesagt sein, dass diese Knoten nicht schon in jugendlichem Alter auftreten können. Das kommt gewiss vor. Ich habe schon bei Kindern zur Zeit der beginnenden zweiten Dentition knotige Kröpfe gesehen. Aber das sind Ausnahmen und vor der zweiten Dentition oder gar beim Neugeborenen gehören solche Knoten zu den ganz seltenen Ueberraschungen. Sie werden in der Regel erst mit oder nach der Pubertät stärker fühl- und sichtbar.

Vor etwa 30—40 Jahren spielte dieser Knotenkropf der Erwachsenen in der ganzen Lehre vom Kropf die Hauptrolle. Chirurgie, innere Medizin, Prophylaxe beschäftigten sich nur mit ihm. Es war die Blütezeit der operativen Chirurgie und der Kropf wurde ganz ein chirurgisches Problem. Das war auch begreiflich, weil die knotigen Strumen sehr leicht und schon bei mässiger Grösse der Knoten allerlei Störungen, besonders der Atmung, aber auch der Herztätigkeit erzeugten. Vor allem war es der Druck auf die Trachea, die Impression und Kompression derselben durch die

Knoten, kurzum die Säbelscheidentrachea, die zu plötzlichem Tode führen konnte, die als Indikation in Betracht kam. Da die operative Entfernung hier Wunder wirken konnte, so war die chirurgische Behandlung durchaus gerechtfertigt. Das anfänglich gute Resultat wurde nur durch die Rezidive häufig genug getrübt, falls man sich nicht entschloss, die ganze Schilddrüse fortzunehmen, was aber wegen des zu befürchtenden Myxoedoms ausgeschlossen war. Immerhin überwog das Interesse an der knotigen Struma oder an dem Alterskropf so stark dasjenige an der diffusen oder dem Pubertätskropf, dass auch die ätiologische Forschung vorübergehend auf ganz falsche Bahnen geleitet wurde. Denn mit der Erklärung der Genese der knotigen Struma glaubte man auch diejenige der diffusen gefunden zu haben. So kam es, dass man, wenigstens in Europa, überhaupt keine strengeren Grenzen zwischen der diffusen und der knotigen Struma zog. Man sprach ganz allgemein von Hypertrophie und zwar von diffuser und knotiger, stellte also beide Prozesse ihrem Wesen nach einander gleich. Ja, man übertrug die später zu beschreibenden Rückbildungserscheinungen dieser knotigen Kröpfe auf den Kropf überhaupt und kam schliesslich dazu, den Kropf im Allgemeinen nach diesen Rückbildungsprodukten einzuteilen. Man unterschied den parenchymatösen von dem fibrösen, den kolloiden von dem haemorrhagischen, cystischen usw. Erst die durch die *Langhans*'schen Schüler angeregten und von den pathologischen Instituten der Hauptkropfländer geförderten genauen histologischen Untersuchungen der Knoten führten, zunächst freilich nur den Pathologen, zu der Ueberzeugung, dass man viel strenger zwischen dem diffusen und dem nodösen Kropf unterscheiden müsse, dass die Knotenbildung sozusagen nur etwas nebensächliches, etwas Neuhinzugekommenes wäre, was sich auf dem Boden der kropfig entarteten Schilddrüse besonders günstig entwickeln konnte, aber nicht das Wesen des Kropfes ausmachte. Man knüpfte damit wieder an ältere Vorstellungen an, wo die Knoten bereits in ihrer wahren Natur als echte Geschwülste erkannt und als Adenome bezeichnet worden waren (*Virchow* usw.).

Da es nun ganz bekannt ist, dass Geschwülste anderen Wachstumsgesetzen unterstehen, als das physiologische Gewebe, so war von vornherein zu vermuten, dass aus dem Studium der knotigen Geschwulstbildungen der Schilddrüse kein direkter Schluss auf die Ursache des kropfigen Wachstums der Schilddrüse gezogen werden durfte. Da nun die Ursachenforschung des Kropfes in den letzten Jahrzehnten einen neuen und anscheinend von grösserem Erfolg

als früher begleiteten Aufschwung nahm, so ist es zu verstehen, dass das Interesse an den Knoten und an den knotigen Kropfformen überhaupt etwas in den Hintergrund trat. Da diese aber nach wie vor vom Standpunkt der praktischen Medizin aus den Hauptanteil der chirurgischen Tätigkeit bilden und auch vom theoretischen Standpunkte der Geschwulstlehre aus ihr besonderes Interesse haben, so müssen wir uns mit ihnen, trotz ihrer geringen Bedeutung für die ätiologische Forschung eingehender beschäftigen.

Die sogenannten *Kropfknoten* finden sich in allen Grössen von eben sichtbaren bis zu Faust- und Kleinkinderkopfgrösse. Sie sind in der Regel von kugeliger, seltener von eiförmiger Gestalt. Je grösser sie sind, umso schärfer ist auf dem Durchschnitt ihre Abgrenzung gegenüber dem übrigen Schilddrüsenparenchym. Ihre Schnittfläche zeigt die verschiedenartigsten Bilder, die schon so oft beschrieben worden sind, dass es hiesse Eulen nach Athen tragen, wenn wir die Beschreibung noch einmal wiederholen wollten. Nur das Grundsätzliche soll hier gesagt werden. Der histologische Aufbau der noch nicht weiter veränderten Knoten zeigt, dass es sich um echte Geschwülste, um richtige Adenome und nicht um eine umschriebene Hypertrophie des Schilddrüsengewebes handelt. Woran kann man das unterscheiden? Im Gegensatz zu dem normalen oder dem vergrösserten Schilddrüsengewebe, welches stets eine typische *Läppcheneinteilung* zeigt, *fehlt* diese *ganz und gar in den Adenomen.* Sie zeigen einen im Wesentlichen einheitlichen, mehr oder weniger radiären Aufbau, in welchem man ein oder mehrere Zentren als Ausgangspunkte der Geschwulstbildung feststellen kann. Man kann hier im Sinn von *Ribbert* geradezu von *einem* oder gelegentlich von *mehreren konglomerierten Wachstumszentren* sprechen. Ein zweites wichtiges Merkmal der Adenome ist ihre histologische Zusammensetzung. In den typischen Fällen zeigen wenigstens die jüngeren Knoten einen sogenannten parenchymatösen Aufbau. Aber dieses Parenchym ist kein gewöhnliches Schilddrüsenparenchym, wie wir es etwa in einer jugendlichen Schilddrüse finden, d. h. aus lauter kleinsten, oft noch soliden oder kaum kolloidhaltigen Follikeln zusammengesetzt. *Hier herrscht ein ganz anderes typisches Wachstum vor.* Die in normalen Schilddrüsen nur vorübergehend und selten zu beobachtenden drüsenschlauchähnlichen Kanälchen oder soliden Bälkchen sind hier etwas ganz gewöhnliches. Die Abschnürung zu Follikeln und die Füllung dieser mit Kolloid ist merkbar verzögert oder unterbleibt ganz. Die epithelialen Bälkchen zerfallen zu Epithelresten, die ganz und gar nicht mehr an Follikel der Schilddrüse erinnern, umso weniger,

als das Epithel viel höher ist und breiter als in der Norm. Natürlich gibt es alle Uebergänge zum physiologischen Typus des Wachstums mit Uebergang zu richtigen kolloidhaltigen Follikelbildungen. In solchen Fällen kann man aus einem kleinen Gesichtsfeld heraus überhaupt nicht bestimmen, ob gewöhnliches etwa hypertrophisches Schilddrüsengewebe oder ein Adenom vorliegt. Erst die Uebersicht über das Ganze, das Fehlen der Läppcheneinteilung, das etwaige Nebeneinander von normalem und abnormem Wachstumstyp gibt die Entscheidung. Man könnte von *Adenomen verschiedenen Reifungsgrades* sprechen. Es gibt kontinuierliche Uebergänge von schnellreifenden, den normalen Wachstumstypus nachahmenden bis zu spät reifenden oder auf unvollkommenem Reifezustand stehenbleibenden Adenomen.

Ein drittes Merkmal ist die *besondere Gefässversorgung der Adenome.* Ihr Gefässnetz ist nicht physiologisch in das allgemeine Gefässnetz der Schilddrüse eingefügt, sondern hängt sozusagen an einigen wenigen Gefässtämmen, welche bald hier, bald da durch die Kapsel des Adenoms in dasselbe ein- und austreten. Innerhalb der Adenome herrscht gemäss dem andersartigen Aufbau auch eine andere Gefässverteilung, wie ja für alle Geschwülste eine Atypie des Gefässnetzes charakteristisch ist. Hieraus erklärt sich die Neigung zu den später zu beschreibenden Zirkulationsstörungen in den Knoten. Aehnliches gilt für die Lymphgefässe, so dass der Abtransport der Gewebslymphe leicht gehemmt wird. Als sichtbares Zeichen dafür findet man gerade in den Adenomen eine Anhäufung kolloider Substanzen im Zwischengewebe zwischen den Follikeln, was für die normale Schilddrüse, wenn überhaupt, nur selten nachweisbar ist.

Mit dieser mangelhaften Gefässversorgung und mit dieser Lymphstauung hängt nun, wenigstens zum Teil, das vierte charakteristische Merkmal der Adenome zusammen, ihre grosse Neigung zur *Degeneration.* Damit soll nicht gesagt sein, dass das von *Ribbert* betonte Moment, nämlich die spontane Involution aller wachsenden Geschwülste in ihren älteren, d. h. zentralen Abschnitten, nicht zu Recht bestände. Im Gegenteil ist gerade an den Adenomen der Schilddrüse der frühzeitige Untergang der Parenchymzellen und ihr Ersatz durch das sich verbreiternde hyalindurchtränkte Bindegewebe am schönsten nachweisbar. So entstehen die Bilder der zentralen Fibrose oder Zirrhose. Handelt es sich um den sogenannten knotigen Kolloidkropf, d. h. ein Adenom von mehr reiferem Charakter, so kommt die Kolloidretention in den bindegewebigen Maschen noch dazu. Ja, man sieht gerade bei dieser Kropfform die

Auflösung der Follikel durch Einschmelzung ihrer Wandungen und direktes Ergiessen des Kolloids in die Umgebung sehr anschaulich vor sich gehen. Dabei stellt man fest, dass die Auflösungsstelle des Follikels immer dem vegetativen Pol mit seinem etwas höheren Epithel gegenüber liegt.

Durch diese, zunächst zentral einsetzende, allmählich peripher vorwärtsschreitende fibröse und hyaline Verdichtung der Gerüstsubstanz bei gleichzeitigem Schwund des Parenchyms entsteht aus dem ursprünglich parenchymatösen Knoten oder bei reiferen Formen dem kolloiden Knoten das Bild des *fibrösen Knotens*, welches wir als *Str. nod. fibrosa* bezeichnen. Durch sekundäre Kalkeinlagerung kann sich eine zunehmende Verhärtung einstellen, die bei späterem, wenn auch seltenem Ersatz des verkalkten Gewebes durch Knochen zur richtigen Verknöcherung zu führen vermag.

Nicht immer verläuft die Rückbildung im Wachstumszentrum so glatt und gleichförmig. Besonders bei den kolloidreichen Kröpfen kommt es nicht selten zu stärkeren Zirkulationsstörungen mit Blutungen und blutiger Erweichung. Begünstigt werden die Blutungen durch allerlei Degenerationsprozesse an den oft stark erweiterten Gefässen, die einen angiomatösen oder kavernösen Bau der Geschwülste vortäuschen können. Ist es erst einmal zur Blutung und zu Nekrosen gekommen, so kann erneute Blutung in das erweichende Gewebe stattfinden, die zu plötzlich erheblicher Drucksteigerung innerhalb der Knoten führt. Das Blut kann sich bei der Gerinnung der Schwere nach sondern, schliesslich aber auch weiter verflüssigt werden. Durch stärkere Verdichtung des Bindegewebes an der Grenze der blutigen Erweichung kommt es zu der bekannten Cystenbildung, deren Wand mit Cholesterinestern infiltriert sein kann, während in der Cystenflüssigkeit das Cholesterein sich in glitzernden Massen niederschlägt. Durch sekundäre Verkalkung in der Cystenwand wird eine atherosklerotische Verhärtung derselben hervorgerufen. Dadurch, dass ein Teil der Knoten einer fibrös-hyalinen, andere einer Verkalkung, andere wieder einer haemorrhagisch-cystischen Erweichung unterliegen, kann das ursprünglich mehr homogene Bild der parenchymatösen oder kolloiden knotigen Struma sehr abwechslungsreich werden. Jedenfalls geht aus dieser ganzen Schilderung hervor, dass wir nur *eine* gutartige Form des Kropfes kennen, eben das Adenom. Wir sprechen daher von *Struma nodosa s. adenomatosa.* Alle anderen Bezeichnungen, die früher für die Einteilung der Strumen eine so grosse Rolle spielten, wie Str. fibrosa, Str.calcifi-

cans, Str. haemorrhagica, Str. cystica sind nur Involutionsformen ein und derselben gutartigen Geschwulstform. Eine besondere Wertung kommt diesen Adjektiven nicht zu. Ebenso gleichgültig ist es, ob die Struma nodosa einen mehr unreifen parenchymatösen oder einen mehr reifen kolloiden Charakter hat. Nur als Symptom eines besonderen Reizzustandes, in welchen der Knoten versetzt worden ist, wird man es werten, wenn etwa derselbe das Bild eines proliferierenden, makrofollikulären Struma coll. zeigt, wie wir es sonst an dem eigentlichen Schilddrüsengewebe als Zeichen der Pubertätsreizung zu finden gewohnt sind. Die Tatsache, dass solche Knoten ganz isoliert solche Umwandlungen zeigen können, während das umgebende Drüsengewebe mehr die Bilder der Ruhe zeigt, beweist wieder die gewisse Selbständigkeit und besondere Reaktionsfähigkeit dieser Adenome. Ob diese Erregung auf dem Blut- oder Nervenwege den Knoten zugeführt wird, ist eine bei der Besprechung der kausalen Kropfgenese noch zu erörternde Frage. Dabei wird auch zu erwägen sein, ob und welchen hormonalen Einfluss die Knoten auf den übrigen Körper ausüben.

Ehe wir dazu übergehen, muss aber noch die formale Entstehung der Knoten berührt werden. *Wo und wie entstehen die Adenome?* Zunächst einmal die Frage, ob sie nur in den kropfig vergrösserten Schilddrüsen, also in den Kropfländern vorkommen. Das ist sicher zu verneinen. Je genauer man die Schilddrüsen kropffreier oder kropfarmer Länder untersucht, um so sicherer kann man sein, wenigstens bei histologischer Untersuchung, kleinste Adenome, *sog. Adenomkeime* zu finden. Man darf ruhig den Satz aussprechen, dass die Neigung zur Adenombildung eine allgemeine Eigenschaft der Schilddrüse ist, wie sie uns in gleicher Weise von der Mamma, der Prostata, in bescheidenem Masse auch von der Hypophyse her bekannt ist. Man kann daher die Entwicklung der Adenome in nicht kropfig veränderten Schilddrüsen ebenso gut, vielleicht besser studieren, als in kropfig vergrösserten. Denn in den ersteren wachsen sie sehr langsam und bleiben klein, so dass ihre frühesten Entwicklungsstadien besser verfolgt werden können. Da zeigt sich nun ganz deutlich, dass die Mehrzahl der Adenome, wenigstens der sogenannten parenchymatösen, aus den sogenannten Zentralkanälchen ihren Ursprung nimmt. Es handelt sich um mehr solide Sprossenbildung an mehreren Stellen der Zentralkanälchen, deren Epithel dabei eine besonders starke Färbbarkeit angenommen hat. Also ist von Anfang an der Charakter des Epithels verändert. Zunächst liegen diese bei Kernfärbung dunkelgefärbten Schläuche nur wie eine fremde Masse in den betreffen-

den Läppchen, ohne es zu verzerren. Allmählich macht sich mit weiterem Wachstum die Verdrängung der anliegenden Follikel, später der angrenzenden Läppchen bemerkbar und das Bild der richtigen Knoten wird immer deutlicher. Bei noch grösseren Knoten kommt es zur ausgesprochenen Druckatrophie des umliegenden Schilddrüsengewebes.

Während die Entwicklung der kleinen parenchymatösen Knoten sehr gut zu verfolgen ist, gelingt das schwerer bei den sog. kolloidhaltigen Knoten, die sich gerade in kolloidreichen diffusen Strumen zu entwickeln pflegen. Hier kann man im Anfang nicht sagen, ob die besonders starke Polsterbildung in einem grösseren Follikel, der einem umgewandelten Zentralkanälchen entspricht, nur zur Bildung neuer Follikel oder etwa zur Bildung eines kolloidreichen Adenoms führen wird. Erst bei weiterer Entwicklung, wenn die Neubildung sich nicht der Struktur des Läppchens einfügt, sondern diese durch Verdrängung aufhebt, und wenn Nachbarläppchen von dem Druck mitbetroffen werden, wird der adenomatöse Charakter deutlicher. So erklärt sich, dass gerade im kolloidreichen diffusen Strumen die Abgrenzung gegen die sich entwickelnden Adenome sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch eine viel schwierigere ist, als bei den parenchymatösen Knoten in der gewöhnlichen Schilddrüse. Es soll nun keineswegs gesagt sein, dass in gewöhnlichen Schilddrüsen immer nur parenchymatöse und in kolloidreichen Schilddrüsen immer nur kolloide Knoten entstehen, vielmehr herrscht hier die grösste Regellosigkeit. Nur die schwerere Unterscheidbarkeit der Hyperplasie vom Adenom in kolloidreichen diffusen Strumen muss betont werden. In den Fällen, wo die Neubildund der Knoten in gleichzeitig wachsenden parenchymatösen Strumen so diffus vor sich geht, dass eine richtige Abgrenzung derselben gar nicht zu Stande kommt, spricht man auch von *Adenomatose.*

Wenn nun wie oben gesagt, die *Adenombildung* sowohl *in Schilddrüsen kropfarmer,* wie in solchen *kropfreicher Gegenden* beobachtet wird, so muss man sich fragen, *ob und welcher Unterschied zwischen den beiden* besteht. Darauf lässt sich antworten, dass der wesentliche Unterschied nur in der Grösse gegeben ist. Während die Adenome der sonst nicht kropfig geschwollenen Schilddrüse relativ klein bleiben, und nur selten zu chirugischen Eingriffen drängen, pflegt in der kropfig veränderten Schilddrüse das Adenomwachstum sich zu deutlichen, meist sehr erheblichen und auch lebensbedrohenden Knotenbildungen zu steigern. *Die Intensität und die Extensität des Wachstums ist es also, welche die Knoten der kropfigen Schilddrüse aus-*

zeichnet. Gegenüber diesen quantitativen Unterschieden treten die qualitativen ganz zurück. Im Grunde genommen sind natürlich die Adenome in beiden Arten von Schilddrüsen gleich. Nur versteht man, dass die schneller und stärker wachsenden Adenome der kropfigen Schilddrüse auch stärker zu Involutions- und Degenerationsprozessen neigen, d. h. dass in ihnen viel häufiger und umfangreicher eine fibröse, hyaline, kalkige, haemorrhagische und zystische Umwandlung gefunden wird, als in den Adenomen der sonst unveränderten Schilddrüse.

Wenn es sich also um vorwiegend quantitative Unterschiede handelt, so liegt der Gedanke nahe, dass die Knoten nur deswegen in der kropfigen Schilddrüse so stark wachsen, weil sie sozusagen in einen aufgerührten Boden gesät worden sind. Da diese Knoten durchschnittlich erst mit und nach der Pubertät in die Erscheinung treten, so kann man auch sagen, *je stärker die Pubertätsschwellung, umso stärker und nachhaltiger auch das Wachstum der sowieso in der Schilddrüse angelegten Adenome. Die starke Knotenbildung ist also keine direkte, sondern eine indirekte Folge des kropfigen Miasmas.* Die nächste Folge desselben ist das kropfig gesteigerte Wachstum der Gesamtschilddrüse, besonders im Pubertätsalter. Erst auf dem Boden dieser kropfigen Stimulierung der Gesamtschilddrüse erfolgt später ein gesteigertes Wachstum der Adenome. Damit ist natürlich nichts über die Ursache der Adenombildung überhaupt gesagt.

Ehe wir uns dieser Frage und derjenigen der kausalen Genese des Kropfes zuwenden, müssen wir noch einer Strumaform kurz Erwähnung tun, welche eigentlich nicht zu unserem Thema, nämlich zum endemischen Kropf gehört. Das ist der sogenannte *Basedow-Kropf.* Die Graves'sche oder Basedow'sche Krankheit kommt überall auf der Erde vor. Sie entsteht unabhängig vom Kropfmiasma. Die Veränderungen, welche eine Basedow-Schilddrüse aufweist, sind bekannt genug. Es handelt sich hier weniger um einen Wucherungsvorgang des Schilddrüsengewebes — wie etwa bei der Pubertätsschwellung, oder gar der Pubertätsstruma — sondern mehr *um Umstimmungen der Follikelepithelien* innerhalb der Follikel. Die Epithelien vergrössern sich stark, werden fast hochzylinderisch, drängen papillenartig in das Lumen des Follikels vor und treten dann an Stelle des mehr oder weniger verschwindenden Kolloids. So bekommen die einzelnen Follikel das Ansehen von Zentralkanälchen mit abnorm hohem Epithel. Wie weit bei der gewöhnlichen Basedowschilddrüse auch eine richtige Neubildung von Schilddrüsenfollikeln einhergeht, muss für den einzelnen Fall offenbleiben. Indessen spielt sie keine so ausschlaggebende Rolle.

Man hat auch hier den Eindruck einer mangelnden Reife, aber mehr im funktionellen als im morphologischen Sinne. Die Art des Wachstums erinnert an die parenchymatösen Strumen der Pubertätszeit, aber unterscheidet sich von ihnen durch die besondere Betonung der epithelialen Hypertrophie. So kommt es, dass man zwischen Basedow-Schilddrüse und Struma parenchymatosa Uebergangsbilder beobachten kann, obwohl die beiden in ihren ausgesprochenen Formen unterschiedlich genug sind.

Wir sprachen bisher nur von *Basedow-Schilddrüse.* Hier handelt es sich um eine Umwandlung einer bis dahin normalen Schilddrüse mit kolloidhaltigen Follikeln in eine solche mit epithelialer Hypertrophie innerhalb der einzelnen Follikel. Die Grössenzunahme des eigentlichen Schilddrüsengewebes spielt dabei keine Rolle. Nun gibt es aber sicher auch Basedow-Fälle mit stark vergrösserten, d. h. strumösen Schilddrüsen. Das sind bereits kropfig veränderte Schilddrüsen, welche nachträglich einer Basedow-Veränderung unterliegen. Man findet sie also nur in Kropfländern. Am schönsten sieht man diese Veränderungen oft fleckweise auftreten in den diffusen Kolloidstrumen. Man spricht dann von einem Basedowifizierten Kropf *(Struma diffusa colloides basedowificata).* Solche Fälle sind gar nicht so selten. In diese Gruppe gehört auch der sog. Jod-Basedow in den Kropfländern. Viel seltener sind jene Beobachtungen, wo in einer knotigen Struma eine Basedowifizierung eintritt, und zwar entweder an der strumösen Schilddrüse und den Knoten zugleich, oder womöglich nur an den Knoten. Das ist dann eine *Struma nodosa basedowificata.* Diese Fälle sind deswegen lehrreich, weil sie es wahrscheinlich machen, dass die Basedownoxe nicht durch den Blutweg, sondern durch den Nervenweg auf die Schilddrüse übertragen wird. Sonst wäre eine solche isolierte Erkrankung eines Knotens kaum denkbar. Freilich kann man auch an eine besondere Empfindlichkeit des Knotengewebes denken, welches auf haematogen zugeführte Noxen leichter reagiert. Dafür könnte der Umstand sprechen, dass die Basedowifizierung der gewöhnlichen Strumen ganz unregelmässig erfolgt, oft hier und da nur angedeutet, oft über die ganze Schilddrüse gleichmässig verbreitet ist.

Damit wäre das, was über die *formale Genese der Kröpfe* zu sagen wäre, im Wesentlichen erschöpft. Wende ich mich jetzt der *kausalen Genese* zu, so kann ich mich im Hinblick auf die späteren Referate kurz fassen. Der Morphologe muss bei der Erörterung dieser Frage immer das Eine betonen, dass man zwischen der Entstehung des diffusen, d. h. des eigentlichen Kropfes, und des-

jenigen der Knoten streng zu scheiden hat. Aus meinen früheren Ausführungen geht hervor, dass die Anlage zu den Knotenbildungen in allen Schilddrüsen gefunden werden, und dass nur ihr besonders starkes Wachstum in kropfig vergrösserten Schilddrüsen etwas Besonderes und wohl nur die Folge des allgemein erhöhten Stoffwechsels in der kropfigen Schilddrüse ist. Also spitzt sich die Frage für den Morphologen dahin zu: *Wodurch ensteht der diffuse Kropf?* Auch hier muss er sich auf seine Erfahrungen aus dem vergleichend histologischen Befund, aus der chemischen Untersuchung und dem Experiment beschränken. Die ersteren zeigen, dass ein Kropfleiden eine allgemeine Gewichtszunahme der Schilddrüse bedingt, auch bei denjenigen Individuen, die äusserlich gar nicht kropfig erscheinen. Also muss eine allgemeinwirkende Noxe vorliegen, die je nach der individuellen Disposition eine leichtere oder stärkere Reaktion bedingt. Man glaubt heute, in der Jodmangeltheorie die Erklärung für die Schilddrüsenvergrösserung der Kropfländer gefunden zu haben. Dass der Jodmangel in der Umwelt eine gewisse Rolle spielt, unterliegt keinem Zweifel. Die vergleichenden chemischen Untersuchungen zeigen, dass der prozentuale Jodgehalt der Schilddrüse in kropffreien und kropfreichen Ländern grosse Unterschiede aufweist. Er tritt in kropfarmen Ländern deutlich hervor. Dabei ist der Gesamtgehalt der Schilddrüse an Jod in kropfarmen und kropfreichen Ländern ungefähr der gleiche. Man könnte also daran denken, dass die kropfige Vergrösserung der Schilddrüse einen Anpassungsvorgang an die jodarme Umwelt darstellt *(Marine)*. Dafür spricht auch die Tatsache, dass man die nach Entfernung des grössten Teiles der Schilddrüse eintretende Regeneration des Restes durch reichliche Jodgaben unterdrücken, umgekehrt durch jodarme Kost beschleunigen kann. Dann harrt aber noch der Umstand einer Erklärung, warum z. B. der diffuse Pubertätskropf bald ein mehr parenchymatöser, bald ein kolloider ist. Man hat hier an eine individuelle Disposition bei der Entstehung des parenchymatösen Kropfes, z. B. an Minderwertigkeit der Konstitution gedacht. Aber die früher erwähnte Tatsache, dass in Wien eine Zeitlang fasst nur parenchymatöse Kröpfe, später vorwiegend kolloidreiche Kröpfe gefunden wurden, lässt vermuten, dass noch besondere exogene Momente hineinspielen. Entweder handelt es sich um graduelle Verschiedenheiten des Jodmangels. Es ist eine bekannte Erfahrung, dass man durch Jodzufuhr die Anreicherung von Kolloid in parenchymatösen Kröpfen begünstigen, die Schilddrüse sozusagen beruhigen kann. Es wäre also denkbar, dass die Umstimmung des Kropfleidens nur eine

Folge der inzwischen eingeführten Jodprophylaxe wäre. Das wird jedoch bestritten. Ist es aber das Jod nicht allein, so wird man an Störungen des Gleichgewichtes zwischen dem Jod und anderen Substanzen denken müssen. Schon lange hat darunter der Kalk eine Rolle gespielt. Die eigenartigen Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse *(Blum)* lassen noch mehr daran denken. Das Experiment hat das vollkommen bestätigt. Man kann bei Ratten nicht nur durch Jodmangel, sondern umgekehrt durch Kalkreichtum in der Nahrung die Schilddrüse zu Wucherungen bringen. Je ungünstiger das Verhältnis Jod-Kalkgehalt wird, umso deutlicher kommt es zur Kropfbildung, die man je nach dem durch Jodzugabe oder Kalkentziehung günstig beeinflussen kann. Wie weit die dem Kalzium nahestehenden Basen wie Magnesium, Strontium auch eine Rolle spielen, muss ich als pathologischer Anatom offenlassen, ebenso die Frage, ob einseitige Ernährung mit Eiweiss, Fett oder Kohlenhydraten wirklich Kröpfe erzeugen können, wie gewisse Autoren behaupten. Nur den einen Hinweis darf er sich noch gestatten, dass die Quantität und Qualität der Belichtung einen Einfluss auf das Schilddrüsenwachstum hat und bei der Kropfgenese mit in Betracht gezogen werden muss. Daraus könnte man auf eine avitaminotische Ursache schliessen. Umgekehrt muss der Pathologe mit aller Entschiedenheit betonen, dass örtliche infektiös-toxische Reize, also eine Art Infektionskrankheit, für die Entstehung des endemischen Kropfes nach den histologischen Befunden nicht in Betracht kommt. Der Chagas-Kropf hat mit dem endemischen Kropf nichts gemein. Wohl aber muss hier vermerkt werden, dass bei unseren Haustieren ganz ähnliche Kropfschwellungen in den Kropfländern vorkommen, wie bei den Menschen. Es gilt wenigstens, wenn auch in wechselndem Masse für den diffusen Kropf (Schaf, Schweine, Rind, Pferd, Ziege) dagegen nicht für den knotigen Kropf. Die Disposition zur Adenombildung scheint bei den einzelnen Tieren sehr verschieden zu sein.

Ganz verschieden von der Frage nach der Entstehung des endemischen Kropfes, welchen wir auf einen exogenen Faktor zurückführen müssen, ist *diejenige nach der Entstehung seiner besonderen Formen,* die uns als Neugeborenenkropf, als Pubertätskropf, als Schwangerschaftskropf, als Greisenkropf entgegentreten. Da wir wissen, dass diesen Kropfformen entsprechende, ganz ähnliche, wenn auch natürlich sehr viel geringere Schwellungen bei nichtkropfigen Schilddrüsen beobachtet werden, so ergibt sich ohne weiteres, dass hierfür endogene Momente in Frage kommen müssen. *Bei der Neugeborenenschwellung,* bezw. Neugeborenenkropf muss die

letzte Ursache in dem besonderen Stoffwechselausgleich zwischen Mutter und Kind gesucht werden. Man könnte von einer physiologischen Insuffizienz des Gesamtstoffwechsels der Schwangeren mit ihrem Kinde sprechen, die sich in der Schwangerschaftsschwellung der mütterlichen Schilddrüse und in der Neugeborenenschwellung der kindlichen Schilddrüse äussert. Ob hier Störungen des Jod- und Kalkstoffwechsels oder was sonst hier eine Rolle spielt, wissen wir nicht. Dass man in Kropfländern durch Jodbehandlung der Schwangeren die Neugeborenenschwellung stark herabdrücken kann, scheint aus den veröffentlichten Beobachtungen hervorzugehen. Umgekehrt ist es gelungen, durch die Entfernung grosser Teile der Schilddrüse bei schwangeren Tieren eine kropfige Vergrösserung derselben bei den Jungen hervorzurufen, durch gleichzeitige Jodgabe aber zu verhindern.

Was die *Pubertätsschwellung* und den Pubertätskropf anbelangt, so werden wir das ausschlaggebende Moment in dem eigenartig gesteigerten Stoffwechsel dieser Jahre zu suchen haben. Auch hier scheint mir eine, wenn auch vorübergehende, physiologische Insuffizienz der Schilddrüse zu bestehen. In den Kropfländern steigert sich der physiologische Anpassungsprozess der Kropfnoxe entsprechend zu besonderer Stärke. Ob es sich auch hier um eine grundsätzliche Störung des Jod-Kalk-Stoffwechsels handelt, wissen wir wiederum nicht. Nur ist das eine sicher, dass man den Schul- und Pubertätskropf durch vorsichtige Jodgaben günstig beeinflussen kann. Möglich wäre ein Versuch, ob man auch die einfache Pubertätsschwellung der kropffreien Schilddrüse durch Jod hemmen kann, oder ob hier andere im Körperwachstum liegende Momente eine Rolle spielen. Dann würde der relative Jodmangel der Kropfländer nun noch unterstützend und fördernd zu der Pubertätsschwellung hinzukommen.

Ob endlich das Wiederaufflackern der Schwellung der kropfigen Schilddrüse im Greisenalter, für die man vorläufig kein physiologisches Gegenstück in kropffreien Ländern festgestellt hat, — vielleicht nur deswegen, weil man nicht danach gesucht hat —, auch wieder auf endogene Momente, etwa eigenartige Stoffwechselveränderungen dieses Alters zurückzuführen ist, muss dahingestellt bleiben.

Die oben entwickelte Annahme, dass für die physiologischen Schwankungen des Schilddrüsengewichts in den verschiedenen Lebensaltern, und dementsprechend auch für die besonderen Altersschwellungen der kropfigen Schilddrüse endogen bedingte Stoffwechselveränderungen verantwortlich zu machen sind, scheint

auch aus den chemischen Untersuchungen hervorzugehen. Diese zeigen, dass bei allen Schwellungen der Schilddrüse der relative Jodgehalt des Schilddrüsengewebes sinkt. Man könnte daraus den Schluss ziehen, dass exogen bedingte Störungen des Jodstoffwechsels oder des Jod-Basen-Gleichgewichts die kropfige Schwellung der Schilddrüse überhaupt, endogen bedingte Störungen dieser Art die besondere Schwellung in der Schwangerschaft und beim Neugeborenen, in der Pubertät und im Greisenalter bedingen. Zur Stütze dieser Ansicht könnte man anführen, dass man durch Verkleinerung des funktionierenden Gewebes der Schilddrüse, besonders bei gleichzeitiger jodarmer Kost, in dem Schilddrüsenrest eine diffuse Vergrösserung im Sinne einer parenchymatösen Struma hervorrufen kann, die aber ausbleibt und dem Bilde einer gewöhnlichen kolloidhaltigen, nur langsam sich vergrössernden Schilddrüse Platz macht, wenn gleichzeitig reichlich Jod zugeführt wird.

Es bliebe noch die Frage nach der Entstehung des knotigen Kropfes. Oben wurde ausführlich auseinandergesetzt, dass die Keime oder Anlage zu den Adenomen sich in allen älteren Schilddrüsen, wenn auch in verschiedener Zahl nachweisen lassen. Das starke Wachstum derselben in den kropfig entarteten Schilddrüsen ist nur auf die vermehrte Wachstumstendenz, stärkere Hyperaemie des Mutterbodens, eben der kropfigen Schilddrüse zurückzuführen. Ganz unberührt bleibt davon die Frage, wie es überhaupt zur Anlage der Adenome kommen konnte. Damit berühren wir das Kapitel der Geschwulstlehre. Es ist ausgeschlossen, dass wir dieses hier anschneiden. Die letzten Ursachen der echten Geschwulstbildung sind uns noch unbekannt. Nur wissen wir durch Experimente so viel, dass immer wiederholtes und überstürztes Regenerationswachstum zur Geschwulstbildung führen kann. Darum liegt der Gedanke nahe, dass auch in der Schilddrüse etwa als Folge wiederholter Schädigungen (durch Infektionskrankheiten, durch fortschreitende Arteriosklerose) eine erhöhte und schliesslich geschwulstartige Regeneration einsetzt. Dass diese gerade von den Zentralkanälchen ausgeht, nimmt uns nach dem am Anfang Gesagten nicht wunder. Einige Autoren fassen daher die Adenome der Schilddrüse ebenso wie die der Prostata als kompensatorische oder regenerative Wucherungen auf. Doch muss man betonen, dass die notwendige Voraussetzung für eine solche Annahme, nämlich der Nachweis bestimmter morphologischer Schädigungen des Schilddrüsengewebes, in welcher sich Adenome zu bilden *beginnen,* nicht erbracht ist. Dass der Druck der wachsenden Adenome das umgebende Schilddrüsengewebe schädigt, ist selbstverständlich.

Ebenso unerklärlich bleibt die Entstehung der Basedow-Schilddrüse oder die Basedowifizierung der bereits kropfigen Schilddrüse. Endemische oder exogene Momente kommen dabei nicht in Betracht, da das Auftreten zu wechselnd und über die ganze Erde verbreitet ist. Endogene physiologische Faktoren spielen dabei auch keine Rolle, da zwar eine gewisse Bevorzugung des mittleren Alters und eine ausgesprochene Bevorzugung des weiblichen Geschlechts besteht, aber keine Bindung an bestimmte Entwicklungsphasen des Körpers, wie bei der Neugeborenen- und der Pubertätsschwellung. Hier müssen also besondere pathologische Umstimmungen, wahrscheinlich im sympathischen Nervensystem vorliegen. Der pathologische Anatom hat bisher keine morphologischen Aequivalente für diese nervöse Umstimmung beibringen können. Jedenfalls unterstehen alle histologischen Befunde am Sympathicus noch der Diskussion. Nur scheint ihm das eine sicher, dass das Primäre nicht in der Schilddrüse, sondern im Nervensystem gesucht werden muss. Dafür spricht vor allem die gleichzeitige Veränderung am Thymus, an der Nebenniere und besonders auch im lymphatischen System. Der Status thymico-lymphaticus ist ebenso charakteristisch für den Basedow, wenigstens in jüngeren Jahren, wie die Schwellung der Schilddrüse. Daher auch der Befund zahlreicher z.T. echter Lymphknötchen in der Basedow-Schilddrüse. An dem Thymus lässt sich, ganz gleichsinnig wie an der Schilddrüse, eine Art epithelialer Hypertrophie in Gestalt vermehrter Reticulumzellen und Neubildung kleinster Hassall'scher Körperchen nachweisen. Doch findet sich auch hier eine sehr starke Vermehrung des lymphatischen Gewebes, wobei ich die Frage, ob dieses von Thymolymphozyten oder von echten Lymphozyten abstammt, offen lasse. An der Nebenniere ist, wie Wegelin betont hat, eine Hypoplasie der Marksubstanz festzustellen. Von charakteristischen Veränderungen der Hypophyse ist nichts sicheres bekannt. Im Gegensatz zum gewöhnlichen Kropfherz sind beim Basedowherz allerlei Veränderungen (kleinste Nekrosen, lymphocytäre Infiltrate) gefunden. Daneben besteht oft eine Dilatation, nach Wegelin auch deutliche Hypertrophie.

Ob hier überall direkte Einwirkung des Nervensystems auf die Gewebe und Organe oder indirekte Wirkungen durch einen veränderten Stoffwechsel und aus ihm stammende Toxine vorliegen, bleibe eine offene Frage.

So kommen wir bezüglich der kausalen Genese vom Standpunkte des pathologischen Anatomen aus zu dem Schluss, dass für den *endemischen Kropf überhaupt* mit aller Wahrscheinlichkeit eine

exogen bedingte Störung des Jod-Basen-Gleichgewichts, für die *besonderen Formen desselben,* den Schwangerschafts-, Neugeborenen-, Pubertäts- und Alterskropf *endogen* bedingte *physiologische* Stoffwechseländerungen, vielleicht auch des Jod-Basen-Gleichgewichts, für die *Basedow-Schilddrüse endogen* bedingte, *pathologische,* am Nervensystem angreifende und direkt oder indirekt (über den geänderten Stoffwechsel) wirkende Reizungen verantwortlich zu machen sind.

Noch eine letzte Frage ist kurz zu berühren; *was kann der pathologische Anatom über die Wirkungen des Kropfes auf den übrigen Organismus aussagen?* Ich sehe dabei von den sogen. hypothyreotischen und hyperthyreotischen oder thyreotoxischen Symptomen ab. Sie sind für den pathologischen Anatomen nicht fassbar. Wohl aber kann er etwas darüber aussagen, bei welchen Formen hyper- und bei welchen hypo-thyreotische Symptome gefunden werden. Ich lasse auch hier die Basedowschilddrüsen und die basedowifizierte Struma beiseite. Es ist bekannt genug, dass hier ein ausgesprochener Hyperthyreoidismus besteht, wenigstens insofern, als hier die Steigerung des Grundstoffwechsels, die man auch mit dem rein dargestellten Hormon der Schilddrüse, dem Thyroxin erreichen kann, in charakteristischer Weise ausgesprochen ist. Dass mit dem Thyroxin nicht alle Zeichen der Basedow-Krankheit, besonders nicht die Augensymptome erzielt werden können, ist von den amerikanischen Autoren besonders betont worden. Daraus geht hervor, dass die Basedow-Krankheit keine reine Thyroxin-Vergiftung, also kein gewöhnlicher Hyperthyreoidismus ist.

Wir haben es hier aber nur mit dem endemischen Kropfe zu tun. Die Regel ist, dass bei der gewöhnlichsten Kropfform, dem sog. Gebirgskropf der Erwachsenen kein Hyperthyreodismus, sondern gewöhnlich ein Euthyreoidismus, seltener ein Hypothyreoidismus besteht. Die diffuse Hyperplasie der Schilddrüse ist ja unserer Anschauung nach nur die Folge einer gesteigerten Anforderung an die Schilddrüsenfunktion. Daher kann die hormonale Beeinflussung des übrigen Körpers höchstens dicht unter der Grenze, aber nicht oberhalb der Grenze des Normalen liegen. Noch weniger vermögen die Adenome einen gesteigerten Einfluss auf den Organismus zu gewinnen, da sie meist unreifes Gewebe enthalten oder, wenn sie zu kolloidhaltigem Gewebe ausgereift sind, das Kolloid in ihnen zum grössten Teil liegen bleibt. Da bei stärkerem Wachstum der Knoten das übrige Schilddrüsengewebe mehr und mehr atrophisch wird und die Knoten selbst ausgedehnte Involutionsprozesse durchmachen, so wird schliesslich ein Zustand ver-

minderter Hormonbildung, d. h. ein Hypothyroedismus die Folge sein müssen (Adenomatous goitre without hyperthyreoidism).

Nur ausnahmsweise sehen wir bei dem echten endemischen Kropf — ohne nachweisbare nachträgliche Basedowifizierung — Zeichen eines echten Hyperthyreoidismus, erkennbar an Pulsbeschleunigung, grosser Erregbarkeit, und mit wechselndem Grundumsatz. Diese Fälle betreffen einen Teil der sogen. Pubertätskröpfe und das sogen. toxische Adenom. Bei den Pubertätskröpfen handelt es sich anscheinend um Schilddrüsen, in welchen die durch die Pubertät angeregte Wucherungstendenz nicht schnell genug zum Stillstand kommt, so dass noch in die Nachpubertätsperiode hinein eine gesteigerte Funktion der Drüse statthat, obwohl der Organismus an sich derselben nicht mehr bedarf. Doch kann die Ursache des ganzen nervösen Symptomenkomplexes auch in besonderen, zufällig zu gleicher Zeit wirksamen Zustandsänderungen des Nervensystems liegen, sodass diese Fälle den formes frustes der Basedow-Krankheit zuzuzählen wären, immer vorausgesetzt, dass auch der Grundumsatz merklich erhöht ist. Fehlt dieses Symptom, oder ist es nur angedeutet, so bleibt es fraglich, ob die nervösen Erscheinungen überhaupt irgendwie mit der vergrösserten Schilddrüse in Zusammenhang stehen.

In den Fällen, in denen man versucht sein könnte, die Symptome auf die Schilddrüse zurückzuführen, in denen man also von einem Hyperthyreoidismus sprechen könnte, findet man histologisch nichts weiter als das Bild der proliferierenden Kolloidstruma. Was das toxische Adenom anbetrifft (adenomatous goitre with hyperthyreoidism), so vermögen wir europäischen Pathologen wenig dazu zu sagen, da es bei uns nur selten vorzukommen scheint, soweit man nicht darunter partiell basedowifizierte Adenome verstehen muss. Wir hoffen, in dem Referat des Kollegen *Marine* Genaueres darüber zu hören.

Ausser der verringerten oder gesteigerten hormonalen Wirkung der kropfigen Schilddrüse auf den Gesamtorganismus wäre noch kurz zu streifen, ob abhängig von der kropfigen Entartung der Schilddrüse bestimmte Organe im morphologischen Sinne krankhaft verändert sind. Ich lasse die schon beim Basedow erwähnten Veränderungen am Thymus und anderen Drüsen mit innerer Sekretion ausser Betracht. Sie kommen, von einer zweifelhaften Vergrösserung des Thymus abgesehen, für den endemischen Kropf nicht in Frage. Ebenso übergehe ich die körperlichen Veränderungen bei der kretinoiden oder kretinistischen Degeneration, über welche Kollege *Wegelin* eingehender berichten wird. Ich

spreche nur von dem einfachen Kropf. Die rein mechanischen Momente habe ich bereits angedeutet. Die topographischen Verhältnisse des Kropfes (Str. retrovisceralis, intrathoracica, intralaryngotrachealis) interessieren vor allem den Chirurgen.

Hier müsste aber noch des *Kropfherzens* gedacht werden. Man hat geglaubt, in besonderen zelligen Infiltraten der Herzmuskulatur eine besondere Art der Myocarditis oder der Kardiopathie feststellen zu können, durch welche das leichte Versagen des Kropfherzens zu erklären wäre. Ich habe mich an dem reichhaltigen Freiburger Material von solchen Veränderungen nicht überzeugen können. Ich glaube, dass die etwaige Herzschwäche auf die besonders starke Belastung der rechten Herzkammer durch die erschwerte Atmung zurückzuführen ist. Von einer thyreotoxischen Schädigung des Herzmuskels, von der so oft als von etwas Spezifischem gesprochen wird, habe ich im histologischen Bilde ebensowenig etwas finden können.

* * *

Leitsätze:

1. Für die Erklärung der formalen und kausalen Genese des endemischen Kropfes ist von der Tatsache auszugehen, dass die Lebenskurve der kropfigen Schilddrüse — dem Gewicht nach berechnet — derjenigen der nichtkropfigen Schilddrüse parallel verläuft. Nur liegt die Gewichtskurve der kropfigen Schilddrüse ganz allgemein auf einem höheren Niveau. Formalgenetisch ist der Kropf als eine echte Hyperplasie des Schilddrüsengewebes anzusehen.

2. An diesen beiderseitigen Lebenskurven sind mehrere gleichgerichtete stärkere Erhebungen zu verzeichnen: Die Neugeborenenanschwellung bezw. -kropf, die Pubertätsanschwellung bezw. -kropf, die Greisenanschwellung bezw. -kropf. Formalgenetisch unterscheiden sich dieselben wie folgt:

a) Beim Neugeborenenkropf handelt es sich ausser um vermehrte Neubildung um gleichzeitige stärkere Durchfeuchtung des ganzen Parenchyms.

b) Die Hauptrolle spielt die Pubertätsanschwellung bezw. der Pubertätskropf, weil von deren Stärke auch die Grösse der sich später entwickelnden Adenome im wesentlichen abhängt. Der formalen Genese nach handelt es sich bei der Pubertätsanschwellung und dem Pubertätskropf um ein gesteigertes, aber sonst physiologisches Wachstum.

c) Im Greisenalter kann es zu einem Rückfall in den proliferierenden Pubertätskropf kommen.

3. Die Lebenskurve der Schilddrüse, sowohl der nichtkropfigen wie der kropfigen, wird durch die Entwicklung der sogen. Adenome gestört. Sie werden dem Keime nach in allen Schilddrüsen angelegt. Sie entwickeln sich in kropfarmen Gegenden langsam und nur bis zu gewissen Grössen, in Kropfländern viel schneller und gelegentlich bis zu kindskopfgrossen oder noch grösseren Knoten. Diese stärkere Entwicklung der Knoten, der sogen. Struma nodosa, beruht wohl auf dem gesteigerten Stoffwechsel der kropfigen Schilddrüse überhaupt.

Bei den Adenomen handelt es sich formalgenetisch um ein nichtphysiologisches Wachstum mit unreifen (Struma nodosa parenchymatosa) oder mehr reifen Stufen (Struma nodosa colloides). Je nach Art der Involution (zu der diese Knoten im allgemeinen neigen) spricht man von Struma nodosa fibrosa, calcificans, haemorrhagica, cystica, usw. Die Struma nodosa entsteht gewöhnlich erst mit oder nach der Pubertät.

4. Die Frage nach der kausalen Genese fällt mit der Frage nach der Entstehung der diffusen kropfigen Vergrösserung, d. h. der allgemeinen Gewichtszunahme der Schilddrüse in kropfigen Ländern zusammen. Die vergleichende Histologie spricht dafür, dass hier eine exogene, in der Umwelt gelegene Noxe wirksam ist, die zu einem verstärkten physiologischen Wachstum führt. Nach der chemischen Untersuchung von kropfigen und nichtkropfigen Schilddrüsen muss man annehmen, dass die Schilddrüse als Ganzes stets einen gleichen Jodgehalt anstrebt; bei mangelndem Angebot vergrössert sich die Adsorptionsfläche der Schilddrüse durch Vermehrung des spezifischen Parenchyms. Dementsprechend ist der prozentuale Jodgehalt in der kropfigen Schilddrüse geringer. Aus dem Experiment ergibt sich, dass nicht der einfache Jodmangel, sondern Gleichgewichtsstörungen zwischen Jod und anderen Substanzen eine Rolle spielen.

5. Von der Frage der kropfigen Schwellung ist diejenige der periodischen Schwellung (Schwangerschafts- und Neugeborenenanschwellung, Pubertätsanschwellung, Greisenanschwellung und ihren entsprechenden Kropfformen) ganz unabhängig. Hier müssen endogene und zugleich physiologische Faktoren — darunter vielleicht eine mit dem Wachstum zusammenhängende Insuffizienz des Jodstoffwechsels oder Störungen im Jodgleichgewicht — eine Rolle spielen.

6. Völlig zu trennen vom endemischen Kropf ist die Basedowschilddrüse und die basedowifizierte Struma. Hier muss eine endogene aber im Gegensatz zu den unter 5 beschriebenen Schwellungen pathologische Ursache vorliegen. Die gleichzeitige Erkrankung des Thymus, der Nebennieren und des lymphatischen Apparates lässt darauf schliessen, dass diese Ursache am Nervensystem und nicht an der Schilddrüse angreift. Die Basedowschilddrüse und auch die basedowifizierte Struma sind beide charakterisiert durch eine eigenartige Hyperplasie innerhalb der einzelnen Follikel. Zwischen der Hyperplasie beim Basedow und der Hyperplasie beim parenchymatösen Kropf bestehen Uebergänge.

7. Im Gegensatz zum Basedow (Basedowschilddrüse und basedowifizierter Kropf), der mit ausgesprochen hyperthyreotischen Erscheinungen verläuft, findet man bei der kropfigen Schilddrüse weit mehr das Bild der Hypothyreose mit allen Uebergängen zur kretinischen Degeneration. Nur in einer gewissen Zahl von Fällen geht der Kropf mit hyperthyreotischen Erscheinungen einher. Dann handelt es sich gewöhnlich um Spätformen des Pubertätskropfes oder um das sogen. toxische Adenom.

8. Beim endemischen Kropf lassen sich, soweit keine kretinischen Degenerationszeichen in Frage kommen, keine sekundären Beeinflussungen anderer Organsysteme nachweisen. Ein sogen. Kropfherz im Sinne eines thyreotoxisch geschädigten oder infektiös-toxisch geschädigten Herzmuskels gibt es nach den morphologischen Befunden nicht.

* * *

Conclusion :

1. In order to understand the morphological and etiological genesis of goitre it is necessary to grasp the fact that the biological curve of the goitrous thyreoid is prarallel to that of the non-goitrous thyroid gland. The curve of the non-goitrous thyreoid is, however, more elevated than the other. From the morphological point of view goitre is a real hyperplasia of the thyroid.

2. In these curves of age incidence there are several correspondig sharp rises to be noted, viz. the swelling or goitre of infancy, puberty and advanced age. In point of origin they are to be distinguished as follows :

a) In the case of the goitre of infancy there is in addition to increased new formation a simultaneously increased moisture of the whole parenchyma.

b) The swelling or goitre of puberty is of chief importance since upon its degree essentially depends the intensity of the later developed adenoma.

c) In advanced age a retrogression of the proliferating goitre of puberty may come to pass.

3. The biological curve of the thyroid, goitrous or otherwise, is deformed by the development of the so-called adenomata. The germ of them occurs in all thyroids. In districts where goitre seldom occurs they develop slowly and only to a certain size, in goitrous countries much faster, and on occasion up to the size of a child's head or even larger. This intensified development of the tumours, the so-called struma nodosa, depends especially upon the enhanced metabolism of the goitrous thyroids.

In point of histological origin the adenomata present either an unphysiological growth with immature (struma nodosa parenchymatosa) or riper stages (struma nodosa colloides). According to the type of involution to which these tumours generally tend, the names of struma nodosa fibrosa, calcificans, haemorrhagica, cystica etc. are given. Struma nodosa originates commonly at or after puberty.

4. The question of causation must be considered with that of the source of origin of the diffuse goitrous increase in size, in other words, of the general increase in weight of the thyroid in goitrous countries. Comparative histology supports the view that here an exogenous noxa met with in the surroundings is at fault, which leads to enhanced physiological growth. According to chemical analysis of goitrous and non-goitrous thyroids, it must be assumed that the thyroid as a whole is continually striving for certain iodine content. Where the supply is deficient, the absorbent surface of the thyroid increases through further growth of the parenchyma. Conformably thereto the percentage of iodine content is similar in the goitrous thyroid. Experiment indicates that it is not simply iodine deficiency which comes into play, but disturbed equilibrium between iodine and other substances.

5. The question of the periodical swelling or increase in size of the thyroid (that of pregnancy, infancy, puberty, advanced age and their respective forms of goitre) is quite independent from that of the goitrous swelling. Here factors at once endogenous and physiological-among them perhaps an insufficiency of iodine metabolism or disturbances of iodine equilibrium connected with growth have to be reckoned with.

6. A sharp distinction must be drawn between endemic goitre and the thyroid of Grave's disease. In this case the onus lies on an endogenous cause, but in contrast to the swelling mentioned in section 5, pathological. Simultaneous affection of the thymus, adrenals and lymphatic system warrants the conclusion that this cause attacks the nervous system and not the thyroid. Grave's thyroid is characterized by a special hyperplasia in the interior of the individual follicles. Intermediate stages occur between the hyperplasia in Grave's disease and in parenchymatous goitre.

7. In contrast to the thyroid of Grave's disease which shows marked symptoms of hyperthyroidism, in the case of the goitrous thyroid it is rather the picture of hypotyroidism with all stages down to complete cretinism. Only in a few cases does goitre exhibit hyperthyroidism. Such are usually late forms of the goitre of puberty or so-called toxic adenoma.

8. Provided that no signs of cretinism occur, endemic goitre displays no secondary influence on other systems. Goitrous heart, implying that the heart muscle is damaged by thyroidal toxins or bacterial toxins, is, according to morphological evidence, non-existent.

* * *

Thèses :

1° Pour comprendre le genèse morphologique et étiologique du goitre endémique, il faut partir de ce fait que la courbe biologique de la thyroïde goitreuse — établie d'après le poids de celle-ci — est parallèle à celle de la glande non goitreuse; toutefois la courbe de la thyroïde goitreuse est, d'une façon générale, à un niveau plus élevé que l'autre. Du point de vue de sa morphologie et de sa genèse, le goitre est une véritable hyperplasie de la thyroïde.

2° Les deux courbes présentent plusieurs sommets de même direction, qui correspondent à l'hypertrophie et au goitre du nouveau-né, à l'hypertrophie et au goitre de la puberté, à l'hypertrophie et au goitre du vieillard. Ces formes d'hypertrophie thyroïdienne se distinguent, quand à leur genèse, par les caractères suivants:

a) Dans le goitre du nouveau-né, nous avons, à côté d'une néoformation augmentée, une infiltration prononcée du parenchyme.

b) Le rôle principal revient à l'hypertrophie ou au goitre de la puberté, parceque c'est de lui que dépendra surtout la grosseur de l'adénome qui se développera plus tard. Au point de

vue de leur genèse, l'hypertrophie et le goitre de la puberté sont des processus physiologiques, mais d'une intensité exagérée.

c) Dans la vieillesse, on peut voir se produire un retour au goitre proliférant de la puberté.

3° La courbe biologique de la thyroïde non goitreuse ou goitreuse présente des perturbations dues aux adénomes. Ceux-ci sont en germe dans toutes les thyroïdes. Dans les régions dépourvues de goitre, ils se développent lentement et n'atteignent jamais qu'un certain volume. Dans les régions à endémie goitreuse, leur développement est beaucoup plus rapide et le volume des nodules peut atteindre celui d'une tête d'enfant et plus encore. Ce développement plus marqué, qui constitue le goitre nodulaire (struma nodosa), est du sans doute à une augmentation des échanges dont la glande goitreuse est le siège.

Dans l'adénome, nous avons à faire à un développement non physiologique avec stade de non-maturité (goitre nodulaire parenchymateux) ou de maturité relative (goitre nodulaire colloïde). Suivant la nature de l'involution vers laquelle tendent en général les noyaux, on parle de goitre nodulaire fibreux, calcifiant, hémorrhagique, cystique etc. Le goitre nodulaire se développe généralement au moment de la puberté ou après celle-ci.

4° Le problème de l'étiologie du goitre se confond avec celui de l'origine de l'hypertrophie thyroïdienne diffuse, caractérisée dans les pays à endémie goitreuse par l'augmentation générale de poids de la thyroïde. L'histologie comparée semble démontrer que nous avons à faire ici avec un facteur exogène, répandu dans le milieu ambiant, qui provoque une exagération du processus physiologique de croissance. D'après l'analyse chimique des thyroïdes goitreuses et non goitreuses, nous devons admettre que la teneur en iode de la thyroïde, considérée dans son ensemble, tend vers une valeur constante. Si l'apport n'est pas suffisant, la glande augmente sa surface d'absorption; il s'en suit que le taux en pourcent de l'iode diminue dans la thyroïde goitreuse. L'expérience nous apprend que ce n'est pas le manque d'iode qui est seul en jeu ici, mais encore les ruptures d'équilibre entre l'iode et les autres substances.

5° L'hypertrophie goitreuse n'a aucun rapport avec les hypertrophies périodiques de la thyroïde (grossesse et nouveau-né, puberté, vieillesse). Celles-ci doivent être sous la dépendance de facteurs à la fois exogènes et physiologiques, parmi lesquels il faut peut-être admettre une insuffisance de métabolisme de l'iode en

rapport avec la croissance, ou des troubles de l'équilibre iodique.

6° La thyroïde basedowienne et le goitre basedowien doivent être complètement séparés du goitre endémique. Ces formes de goitre doivent être sous la dépendance d'un facteur exogène lui aussi, mais de nature pathologique, contrairement à ce qui est le cas pour les hypertrophies mentionnées sous le chiffre 5. Les lésions qu'on rencontre simultanément dans le thymus, les capsules surrénales et le système lymphatique font admettre que l'action de ce facteur s'exerce non pas sur la thyroïde, mais sur le système nerveux. La thyroïde et le goitre basedowiens sont caractérisés par une hyperplasie spéciale dans l'intérieur des follicules. Entre l'hyperplasie du goitre de Basedow et celle du goitre parenchymateux, il existe des formes de passage.

7° Contrairement aux symptômes manifestes d'hyperthyroïdisme que l'on observe dans le Basedow, on rencontre surtout, chez les sujets à thyroïde goitreuse, le tableau de l'hypothyroïdisme avec toutes ses formes de passage aboutissent à la dégénérescence crétine. Ce n'est que dans certains cas que le goitre s'accompagne de symptômes d'hyperthyroïdisme; il s'agit alors généralement de formes tardives du goitre de la puberté ou bien de l'adénome dit toxique.

8° Dans le goitre endémique, en tant qu'il n'y a pas de symptômes de dégénérescence crétine, on n'observe pas de manifestations secondaires dans d'autres organes. Les constatations morphologiques ne permettent pas d'admettre l'existence d'un cœur goitreux, si l'on entend par là un myocarde atteint par une intoxication ou une toxi-infection provenant de la thyroïde.

* * *

Riassunto :

1° Per comprendere la genesi morfologica ed eziologica del gozzo endemico occore fondarsi sul fatto che la curva biologica del gozzo, stabilita in relazione col suo peso, è parallela a quella della tiroide normale, ma tuttavia la curva del gozzo è, in tesi generale, a un livello più alto. Dal punto di vista della morfologia e della genesi, il gozzo è una vera iperplasia della tiroide.

2° Le due curve presentano parecchie sommità nella stessa direzione, che corrispondono all'ipertrofia ed al gozzo del neonato, all'ipertrofia ed al gozzo della pubertà, all'ipertrofia ed al gozzo dei vecchi. Queste varie forme dell'ipertrofia della tiroide, si distinguono per rapporto alla loro genesi, pei seguenti caratteri:

a) Nel gozzo del neonato, accanto a una neoformazione aumentata, un'infiltrazione manifesta del parenchima.

b) L'azione principale è devoluta all'ipertrofia o gozzo della pubertà perchè è da questo gozzo che dipenderà sopratutto la dimensione dell'adenoma che si svilupperà più tardi. Dal punto di vista della loro genesi, ipertrofia e gozzo della pubertà sono processi fisiologici, ma d'un intensità esagerata.

c) Nella vecchiaia, può osservarsi un ritorno al gozzo proliferante della pubertà.

3° La curva biologica del gozzo o della tiroide normale, presenta perturbazioni dovute agli adenomi, che sono allo stato di germe in tutte le tiroidi. Nelle zone non gozzigene, essi si sviluppano lentamente e non arrivano mai che ad un volume relativo. Nelle zone gozzigene, il loro sviluppo è molto più rapido ed il volume dei noduli può corrispondere a quello della testa d'un bambino e anche più. Questo sviluppo più manifesto, che va costituire il gozzo nodulare (struma nodosa), è dovuto senza dubbio ad un aumento degli scambi di cui la tiroide è la sede.

Nell'adenoma si tratta di uno sviluppo non fisiologico, con stadio non maturo (gozzo nodulare parenchimatoso) o di maturità relativa (gozzo nodulare colloide). In relazione col tipo d'involuzione, verso il quale tendono in generale i noduli, parliamo di gozzo nodulare fibroso, calcificato, emorragico, cistico ecc. Il gozzo nodulare si sviluppa in genere alla pubertà o dopo questa.

4° Il problema dell'eziologia del gozzo si sovrappone a quello dell'origine dell'ipertrofia tiroidea diffusa, caratterizzata nei paesi a gozzismo dall'aumento generale di peso della tiroide. L'istologia comparata sembra dimostrare che in questo caso abbiam da fare con un elemento esogeno diffuso nell'ambiente, che provoca un'esagerazione del processo fisiologico dello sviluppo. Dall'analisi chimica del gozzo e di tiroidi normali, si deve ammettere che la quantità di iodio della tiroide, considerata nell'insieme, tende ad un valore costante. Se lo iodio non è fornito in sufficienza, la tiroide aumenta e per conseguenza la percentuale di iodio diminuisce nel gozzo. L'esperienza ci dimostra, che l'azione non è solo dovuta allo iodio, ma anche alla rottura di equilibrio fra lo iodio e le altre sostanze.

5° Il gozzo non ha nessun rapporto colle ipertrofie periodiche della tiroide (gravidanza, neonato, pubertà, vecchiaia). Queste devon dipendere da elementi esogeni e fisiologici, fra i quali si deve probabilmente includere un'insufficienza del metabolismo dello

iodio, in relazione collo sviluppo, o alterazioni dell'equilibrio iodico.

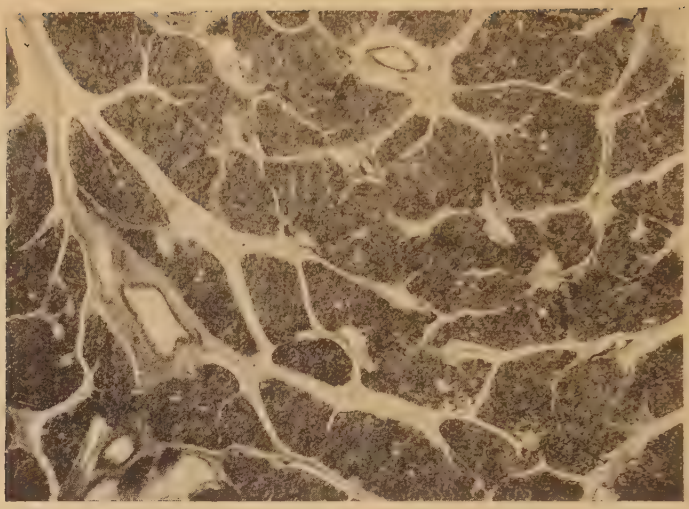
6° La tiroide del Basedow ed il gozzo del Basedow devono separarsi completamente dal gozzo endemico. Queste forme di gozzo devon dipendere da un elemento esogeno ma di natura patologica, in modo inverso alle ipertrofie citate al paragrafo 5. Le lesioni che si notano nello stesso tempo nel timo, nelle capsule surrenali e nel sistema linfatico ci portano ad ammettere che l'azione di questo elemento non si esercita sulla tiroide, ma sul sistema nervoso. Tiroide e gozzo del Basedow, son caratterizzati da un'iperplasia speciale nell'interno dei follicoli. Fra l'iperplasia del gozzo del Basedow e quella del gozzo parenchimatoso, vi son forme di transizione.

7° Inversamente ai sintomi d'ipertiroidismo che si osservano nel morbo del Basedow, si nota sopratutto negli individui a gozzo, l'ipotiroidismo con tutte le sue forme di transizione, fino alla degenerazione cretinica. Solo in alcuni casi il gozzo presenta fenomeni d'ipertiroidismo. In questo caso si tratta generalmente di forme tardive del gozzo della pubertà, oppure dell'adenoma tossico.

8° Nel gozzo endemico, quando non vi son sintomi di degenerazione cretinica, non si osservano lesioni secondarie negli altri organi. Le constatazioni morfologiche non ci permettono di ammettere l'esistenza di un cuore speciale in relazione col gozzo, se in tal senso pensiamo ad un miocardio affetto da un'intossicazione o da una tossi-infezione d'origine tiroidea.

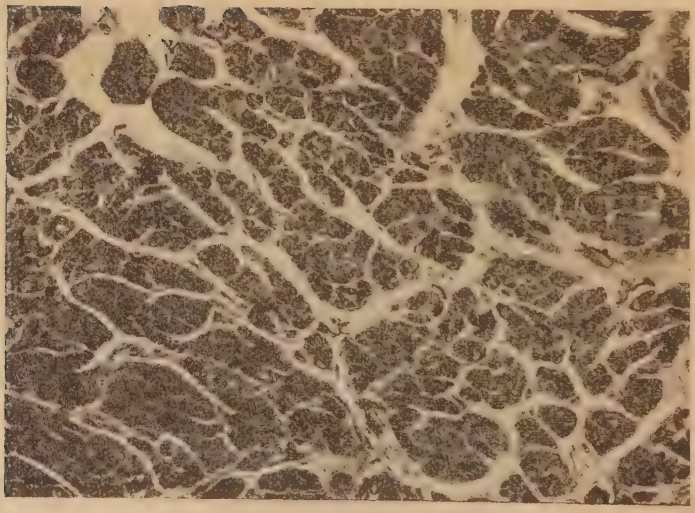
Beginnende Knötchenentwicklung in einer parenchymatösen Schilddrüse.

Abbildung 1.



Normale parenchymatöse Neugeborenen-Schilddrüse
aus kropffreier Gegend.

Abbildung 2.

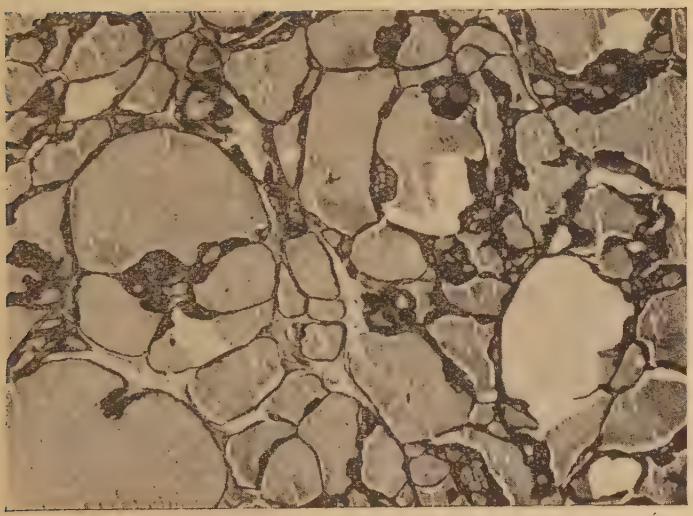


Struma diffusa parenchymatosa neonatorum aus dem Kropfland.

Abbildung 3.

Struma diffusa parenchymatosa adolescentium.

Abbildung 4.

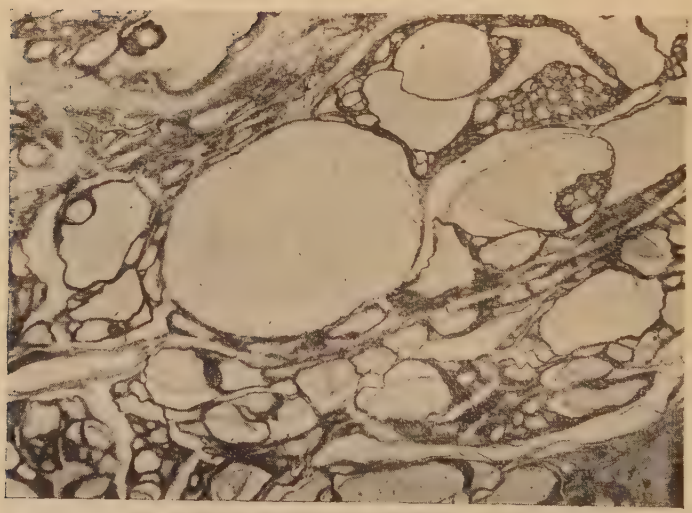


Struma diffusa colloides macrofollicularis proliferans.

Abbildung 5.

Struma diffusa colloides microfollicularis.

Abbildung 6.



Wiederauftreten von Poliferationen in der Struma diffusa colloides eines 59jährigen Mannes.

Abbildungen 1—6 sind in derselben Vergrösserung aufgenommen.

Die pathologische Anatomie der Struma maligna und der Kretinenschilddrüse.

Von C. Wegelin, Bern.

Meine Ausführungen sollen das Referat des Herrn Prof. Aschoff hauptsächlich in zwei Richtungen ergänzen, sie sollen nämlich die pathologische Anatomie der Struma maligna und der Kretinenschilddrüse in ihrem Zusammenhang mit dem Kropfproblem erörtern.

I.

Die Berechtigung, auch die Struma maligna hier zu besprechen, ergibt sich aus zwei Gründen. Erstens entstehen manche Formen der Struma maligna fast nur auf dem Boden des gutartigen, endemischen Kropfes und zweitens ist morphologisch die Grenze zwischen gut- und bösartigen Tumoren wohl nirgends schwerer zu ziehen als gerade hier.

Es ist eine alte Erfahrung, dass in Gegenden mit endemischem Kropf die Struma maligna viel häufiger auftritt als in kropffreien Ländern. Sowohl die klinische Erfahrung, wie die Sektionsstatistik beweisen dies zur Genüge. Letztere lehrt uns folgendes:

Bern	15250	Sektionen	159	maligne	Strumen	1,04 % = 1 :	96
Wien	18147	»	50	»	»	0,27 % = 1 :	363
Prag	7700	»	17	»	»	0,22 % = 1 :	453
Berlin	13426	»	13	»	»	0,09 % = 1 :	1033
U. S. A.	40847	»	44	»	»	0,107 % = 1 :	928

Der gewaltige Vorsprung von Bern, das als Mittelpunkt der europäischen Kropfendemie gelten kann, ist hier offensichtlich. Die klinische Statistik ergibt dasselbe Bild. Nach Bérard und Dunet, denen wir ein vortreffliches Werk über den Schilddrüsenkrebs verdanken, kommen in kropffreien Gegenden 4—5 maligne Strumen auf 1000 bösartige Geschwülste, in Kropfgegenden hingegen 25—40. Ferner lässt sich anamnestisch feststellen, dass in 81 % die Träger einer malignen Struma schon früher einen Kropf hatten. Andere Statistiken geben Zahlen zwischen 61 und 90 % an. Auch dies spricht für die Bedeutung des praeexistenten Kropfes, und es ist deshalb nicht zu verwundern, dass Bérard und Dunet, wie auch die Amerikaner Coller und Backer,

das endemisch vorkommende Adenom als eine praecanceröse Veränderung bezeichnen. Praecancerös freilich nur in dem Sinne, dass relativ häufig, in Bern vielleicht bei 1 % aller Kropfträger, eine maligne Entartung des Adenoms eintritt, jedoch keineswegs eintreten muss.

Tatsächlich lehrt uns auch die pathologische Anatomie, dass die grosse Mehrzahl der bösartigen Neubildungen in der Struma nodosa ihren Ausgang nimmt. Es gilt dies natürlich in erster Linie für die epithelialen Tumoren, doch treten auch die vom bindegewebigen Stroma und von den Gefässen ausgehenden Geschwülste mit Vorliebe in den Adenomknoten auf. Unter den epithelialen Geschwülsten gibt es freilich eine nicht selten bösartige Form, welche mit der Kropfendemie wenig oder nichts zu tun hat, sondern in kropffreien Gegenden mindestens ebenso häufig beobachtet wird. Es ist dies das Kystadenoma papilliferum oder das Langhans'sche Papillom, das hie und da auch ausserhalb der Schilddrüse in der Halsregion auftritt und wahrscheinlich meistens branchiogenen Ursprungs ist. Ich gehe deshalb auf diese Geschwulstform nicht näher ein und bemerke nur, dass sie meist auf dem Lymphwege und sehr selten auf dem Blutwege Metastasen macht und sich schon dadurch von den übrigen Schilddrüsentumoren unterscheidet.

Die epithelialen Formen der malignen Struma können wir vom biologischen Standpunkte aus schlechtweg als Carcinom (Cancer) bezeichnen, obschon sie auch biologisch betrachtet genug Eigentümlichkeiten gegenüber den Krebsen anderer Organe aufweisen. Histologisch aber sind lange nicht alle diese Tumoren Carcinome im gewöhnlichen Sinne des Wortes, d. h. alveolär gebaute, unregelmässig in ein bindegewebiges Stroma einwuchernde Geschwülste. Vielmehr erreicht das Geschwulstgewebe manchmal eine solche Vollkommenheit in der Differenzierung, dass sogar gutartige Adenome hierin übertroffen werden und auf den ersten Blick nichts die Bösartigkeit des Tumors verrät.

Auf der höchsten Stufe der Differenzierung steht das metastasierende Adenom, das Epithélioma adénomorphe von Bérard und Dunet. Seit dem berühmten Fall von Cohnheim sind eine grosse Zahl von Beobachtungen dieser Art mitgeteilt worden. Der primäre Tumor, der selten solitär, meistens hingegen in Gesellschaft anderer Adenomknoten in der Schilddrüse sitzt und oft sogar sehr klein ist, kann makroskopisch das Bild eines ganz gewöhnlichen, mehr oder weniger kolloidreichen Adenoms darbieten, ja wie in dem Fall von Cohnheim sogar gal-

lertig aussehen. In anderen Fällen verrät sich freilich der metastasierende Knoten durch eine mehr weissliche Farbe und relativ geringe Transparenz. Histologisch sind solche Tumoren wie auch ihre Metastasen durch das Vorwiegen von kleinen und grössern, kolloidhaltigen Bläschen ausgezeichnet, wobei das Epithel kubisch oder zylindrisch ist. Mitosen sind in der Regel sehr spärlich und die von Bérard und Dunet hervorgehobenen «Monstruosités cellulaires» können völlig fehlen. Ich stimme Graham durchaus bei, wenn er sagt, dass weder der Zellcharakter, noch die Mitosen, noch das Kolloid, noch die Struktur der Bläschen einen sicheren Rückschluss auf Gut- oder Bösartigkeit erlauben. Ausschlaggebend ist allein, wie auch Graham betont, der Durchbruch der Kapsel und vor allem das Eindringen des Tumorgewebes in die Blutgefässe, das ausnahmsweise schon makroskopisch sichtbar ist, meistens aber in Schnittserien mühsam gesucht werden muss.

Die Metastasierung solcher Tumoren erfolgt in erster Linie auf dem Blutwege und nur selten daneben auch noch auf dem Lymphwege. Am häufigsten und frühesten treten die Metastasen im Knochensystem auf, später folgen ihnen meistens solche in den Lungen. Eine ganz besondere Eigentümlichkeit ist das Vorkommen von solitären Knochenmetastasen, deren operative Entfernung mehrfach gelungen ist und die sich durch ihr ausserordentlich langsames Wachstum auszeichnen. Wie hoch die funktionelle Differenzierung solcher Metastasen hie und da getrieben wird, ergibt sich aus dem Jodgehalt und aus der Wirksamkeit ihres Gewebes im Kaulquappenversuch (Ch. Abelin). Die beste Illustration des funktionellen Wertes solcher Tumoren ist jedoch immer noch der berühmte Fall von v. Eiselsberg, bei welchem die Knochenmetastase die total exstirpierte Schilddrüse voll ersetzte. Sekretorische Leistungen stehen also bei derartigen Geschwülsten im Vordergrund, während das Wachstum zurücktritt. Dies zeigt sich auch im Verhalten des primären Tumors, der entweder wegen seiner Kleinheit oft völlig übersehen oder aber wegen seiner beinahe gleichbleibenden Grösse als vollkommen harmlos betrachtet wird. Doch ist der primäre Tumor bei genauer anatomischer Untersuchung stets zu finden, eine Metastasenbildung des «normalen Schilddrüsengewebes», wie sie von einzelnen Autoren angenommen worden ist, kommt nicht vor.

Die nächste Stufe in der Richtung der Entdifferenzierung und der zunehmenden Bösartigkeit ist die von Langhans als wuchernde Struma bezeichnete Geschwulstform, die man früher gewöhnlich unter dem Namen des Adenokarzinoms oder

auch des Medullärcarcinoms beschrieben findet. Auch hier ist noch die Knotenform gewahrt, ja die Abgrenzung gegen die Umgebung oft auffallend scharf, aber der Kolloidgehalt tritt hier so stark zurück, dass makroskopisch das Tumorgewebe meist weisslich und markig aussieht. Sehr charakteristisch ist bei den grösseren Knoten der im Zentrum gelegene hyalin-bindegewebige Kern, die Narbe (Langhans), von welcher Septen nach der Peripherie ausstrahlen. Das mikroskopische Bild lässt hier auf ein stärkeres Epithelwachstum als im gewöhnlichen Adenom schliessen, denn breitere, radiär gestellte Stränge, denen auf dem Durchschnitt grosse, polyedrische Felder entsprechen, sind die Grundform der histologischen Struktur. Dabei ist das Stroma in der Peripherie ausserordentlich zart, sinusoide Capillaren, die nur selten von einigen collagenen Fibrillen begleitet werden, trennen die epithelialen Stränge und Felder. In letzteren macht sich, gewöhnlich vom Rande des Knotens nach innen fortschreitend, eine siebartige Durchbrechung durch zahlreiche rundliche Lumina geltend, in welchen sich allmälig Kolloid ansammelt. Einsprossendes Stroma isoliert schliesslich die neugebildeten Bläschen, so dass die ältesten Teile der Geschwulst einem kleinfollikulären Adenom entsprechen. Dass das Wachstum kein besonders rasches ist, ergibt sich aus der geringen Zahl oder dem Fehlen der Mitosen. Andrerseits geht der Sekretionsprozess so weit, dass eine jodhaltige Substanz gespeichert werden kann, die manchmal auch eine typische, wenn auch schwache Wirkung auf Kaulquappen entfaltet (Branovacky-Pelech, Ch. Abelin).

Für die Malignität, deren sicheres Zeichen die Metastasenbildung ist, ist auch hier das Verhalten des Tumorgewebes zu den Gefässen ausschlaggebend. Einbruch in die Kapselvenen ist öfters beobachtet, ja die letzteren können auf grosse Strecken mit Tumorgewebe ausgefüllt sein. Metastasen auf dem Blutweg, vor allem im Knochensystem sind die Folge, doch ist eine Verbreitung auf dem Lymphwege keine Seltenheit. Auch hier ist manchmal das Missverhältnis zwischen der Kleinheit des primären Tumors und der oft gewaltigen Grösse der Knochenmetastasen sehr auffallend.

Schreitet die Anaplasie des Tumorgewebes noch weiter fort und streift letzteres die Aehnlichkeit mit dem normalen Schilddrüsengewebe immer mehr ab, so haben wir schliesslich das gewöhnliche Carcinom vor uns. Makroskopisch kann dasselbe zwar auch noch in Knotenform auftreten oder es ist wenigstens ein grösserer Knoten noch erkennbar, doch ist hier häufiger das benachbarte Schilddrüsengewebe von einem weisslichen, meist markigen Ge-

webe ausgedehnt infiltriert. Mikroskopisch beherrschen solide, ganz regellos angeordnete, meist kleinzellige Stränge das Bild, obwohl da und dort noch die Neigung zur Lumenbildung und Kolloidansammlung durchschlagen kann. Ja es kann sogar jodhaltiges Sekret gebildet werden (Meyer-Hürlimann und Oswald). Durch bindegewebige Septen ensteht der gewöhnliche alveoläre Bau des Carcinoms, doch tritt das Stroma manchmal so sehr zurück, dass das Tumorgewebe pseudosarkomatös wird. Sehr eigentümlich sind die Schleim- und Praecollagenablagerungen, die in krebsigen Tumoren durch besondere Tätigkeit der Epithelzellen entstehen. Die Ablagerungen von Praecollagen, welche zuerst von Zipkin beschrieben worden sind, werden von P. Masson auf eine umgekehrte Polarität der krebsig gewordenen Drüsenzellen zurückgeführt, die nun an ihren basalen Polen statt Kolloid Praecollagen abscheiden. Ferner vermögen die Carcinomzellen Fett und Glykogen zu speichern, wodurch stellenweise eine grosse Aehnlichkeit mit dem Bau der Parathyreoidea und ihrer Tumoren oder auch der Hypernephrome (Kolodny) entsteht. Uebrigens wird dies auch in der wuchernden Struma beobachtet und es ist also das Vorkommen von Glykogen keineswegs für den Ursprung eines Tumors von der Parathyreoidea beweisend.

Die Metastasenbildung erfolgt in erster Linie auf dem Lymphweg, indem eine Ansiedelung der Tumorzellen in den cervicalen Lymphdrüsen selten vermisst wird, doch sind auch die haematogenen Metastasen in Lungen, Knochen und andern Organen keine Seltenheit. Auch das Gehirn wird nicht verschont (Overhamm). Auch hier können die primären Tumoren wegen ihrer Kleinheit bis zur Autopsie völlig verborgen bleiben, weshalb Carrel von einem Cancer latent gesprochen hat (z. B. Fälle von Huguenin, Derischanoff).

Die drei bisher besprochenen epithelialen Tumoren (metastasierendes Adenom, wuchernde Struma und Carcinoma solidum) sind nun freilich durch Uebergangsformen verbunden, die nur schwer der einen oder der andern Gruppe zugeteilt werden können. Sie stehen einander auch genetisch sehr nahe, denn alle drei verdanken wohl ihre Entstehung ursprünglich einer Wucherung des Drüsenepithels in der Form der Hitzig-Michaudschen Adenomanlagen. Wenigstens besteht nicht der geringste Anhaltspunkt für einen Ursprung aus embryonalen Drüsenzellen, weshalb ich auch die Benennung «foetales» Adenom für falsch halte. Dabei kann nun zuerst ein gewöhnliches Adenom entstehen, in welchem sich erst später neue Wachstumszentren bilden, aus

denen eine wuchernde Struma oder ein Carcinom hervorgeht, oder es können sich die beiden letzteren Formen auch zwischen ältern Adenomknoten von Anfang an selbständig ausbilden. Welche von beiden Möglichkeiten die häufigere ist, wage ich nicht zu entscheiden, da die Anfangsstadien solcher Tumoren natürlich nur sehr selten zur Beobachtung kommen. Dass aber die gewöhnliche Struma nodosa mit der Bildung bösartiger, epithelialer Geschwülste in innigem Zusammenhang steht, ergibt sich nicht bloss aus den früher angeführten, klinischen Daten, sondern auch aus der Tatsache, dass eine Krebsbildung in einer sonst normalen Schilddrüse eine sehr seltene Ausnahme ist. Die Struma nodosa, das gewöhnliche Adenom, ist also entweder ein Vorstadium oder ein Begleitsymptom der malignen epithelialen Struma, sie zeigt zum mindesten eine stärkere lokale Wucherungsfähigkeit des Drüsenepithels an.

Was noch die seltenen Formen des Krebses, den Cylinderzellenkrebs und den Plattenepithelkrebs betrifft, so können auch sie ihren Ausgang von Adenomen nehmen. Der Cylinderzellenkrebs stellt die atypisch wuchernde Umbildung des tubulären Adenoms dar, und der Plattenepithelkrebs, der zwar in manchen Fällen wohl von versprengten Epithelien der Kiemengänge oder der Epidermis abzuleiten ist, kann auch aus metaplastisch umgewandeltem Drüsenepithel der Adenome entstehen, denn ich habe mehrmals mitten in Adenomen kleine Inseln und Stränge von mehrschichtigem Plattenepithel gefunden, die nur durch Metaplasie aus dem gewucherten Drüsenepithel enstanden sein konnten.

Noch ein Punkt ist erwähnenswert. Ich meine den Altersfaktor. So häufig sich rasch wachsende Adenome vom trabekulären oder kleinfollikulären Typus schon im zweiten Lebensjahrzehnt entwickeln, so selten sind trotz der starken Wucherungsfähigkeit der Epithelien die Metastasen. Einen Fall dieser Art, der einen 16 jährigen Knaben betraf, hat letzthin Quensel mitgeteilt. Aehnlich verhält sich die Langhans'sche wuchernde Struma. Ich habe mehrmals bei jugendlichen Individuen wenigstens stellenweise in parenchymatösen Knoten Bilder gesehen, die mit ihren breiten, siebartig durchbrochenen Epithelsträngen durchaus der wuchernden Struma entsprachen, wobei aber weder anatomisch noch im weiteren klinischen Verlauf irgendwelche Malignität zu Tage trat. Neuestens berichtet E. Bircher über 35 Fälle von wuchernder Struma, von denen nicht weniger als 14 der Altersstufe von 6—20 Jahren angehörten und klinisch gutartig waren, nur starke Neigung zu Recidiven zeigten. Wenn aber

E. Bircher daraus den Schluss zieht, dass die wuchernde Struma klinisch gutartig sei, so geht er hierin viel zu weit, denn die Metastasenbildung, die in meinem Material so ausgesprochen ist, spricht doch auch für häufige klinische Bösartigkeit. Im übrigen ist es auffällig, dass in seinem Material häufig nur Anklänge an die wuchernde Struma angegeben sind, weshalb ich einen grossen Teil seiner Fälle für trabekuläre und kleinfollikuläre Adenome halten muss.

Es ist meines Erachtens kein besonderer Zufall, dass die Metastasierung, d. h. die ausgesprochene Bösartigkeit der Adenome und der wuchernden Struma genau wie beim gewöhnlichen Krebs erst in den höheren Altersstufen, d. h. besonders im fünften und sechsten Jahrzehnt, sich geltend macht, wobei wohl der Grund nicht allein in den Eigenschaften der Tumorzellen, sondern auch in den Abwehrkräften des Organismus zu suchen ist, indem verschleppte Tumorzellen im jugendlichen Organismus nicht Wurzel fassen können und zerstört werden. Auf ähnliche Weise erklären sich zum Teil auch die Unterschiede zwischen der aus dem histologischen Bild erschlossenen Malignität und dem klinisch oft ganz gutartigen Verlauf (Flörcken und Mues).

Soviel über die epithelialen Tumoren. Gehen wir nun zunächst zu den bösartigen Geschwülsten der Bindesubstanzen und der Gefässe über, so sind hier zwei Formen besonders bemerkenswert, nämlich das Sarkom und das Haemangioendotheliom. Das Sarkom besteht aus grauweissem oder graurotem Gewebe, welches die Schilddrüse und ihre Adenomknoten diffus infiltriert und recht oft schon makroskopisch die Lumina der Venen ausfüllt. Histologisch sind die Polymorphzellensarkome nach meiner Erfahrung am häufigsten, dann folgen die Spindel- und Riesenzellensarkome, wobei letztere verschiedene Typen von Riesenzellen zeigen können (Schulz). Viel seltener sind die Rundzellensarkome, die nach neueren Beobachtungen unter die Lymphosarkome einzureihen sind. Unter den Sarkomen mit Interzellularsubstanz sind neben den Fibro- und Myxosarkomen die Osteochondrosarkome deshalb besonders hervorzuheben, weil hier das Sarkomgewebe, ähnlich wie manche epitheliale Tumoren, die Fähigkeit einer weitgehenden Differenzierung und Ausreifung zeigt. Bei fast allen Sarkomen ist eine Infiltration der Blutgefässwandungen mit Ausbildung einer Intimasarkomatose (Hedinger) zu beobachten. Haematogene Metastasen sind sehr häufig, sie betreffen ausser den Lungen, der Leber und den Nieren besonders oft das Herz und den Magendarmtractus, fehlen jedoch nach meinen Erfahrungen im

Knochensystem, so dass hier ein scharfer Gegensatz zu den Carcinomen besteht.

Bei der Entstehung der Sarkome kommt eine Keimversprengung noch viel weniger in Betracht als bei den epithelialen Tumoren. Meistens lässt sich freilich der Ort ihrer Entstehung nicht mehr genau feststellen, aber in gewissen Fällen ist doch der Ausgangspunkt des Tumors ganz sicher in einem Adenomknoten gelegen. Ich habe mehrmals im Stroma solcher Knoten eine unscharf begrenzte Wucherung von grossen, fibroblastenähnlichen Zellen gesehen, die von einem Sarkom nicht mehr streng unterscheidbar war. Ganz besonders scheinen Entzündungen und Blutungen eine solche Wucherung der Stromazellen auszulösen, womit auch einige klinische Beobachtungen von Sarkomentwicklung nach Strumitis übereinstimmen. Die Regeneration der Stromazellen würde hier unter dem Einflusse noch unbekannter Faktoren in sarkomatöses Wachstum übergehen.

Mit dem Sarkom verwandt ist das Haemangioendotheliom, das in Bern eine recht häufige Tumorform ist. Sein makroskopisches Aussehen ist in vielen Fällen sehr charakteristisch, wie neuerdings auch de Quervain betont. Knoten mit einer Höhle, die mit Blut oder Kautschukhyalin gefüllt ist und deren Wand aus einem grauroten oder grauweissen, von Blutungen und Nekrosen durchsetzten Gewebe besteht, müssen stets den Verdacht auf Endotheliom erwecken. Manchmal aber ist das Tumorgewebe so beschränkt, dass man eine einfache haemorrhagische Cyste vor sich zu haben glaubt. Histologisch ist die Wucherung des Blutgefässendothels unverkennbar, indem manche Stellen des Tumors rein angiomatös sind, wobei cavernöse Gefässe vorwiegen können. Die Wucherung des Endothels führt nun einerseits zur Ausfüllung der Gefässlumina, wobei ähnliche Bilder wie beim Carcinom entstehen, und andrerseits zur Infiltration des Stromas, was an die Struktur des Sarkoms erinnert. Was die Metastasen betrifft, so sind lymphogene und haematogene ungefähr gleich häufig, unter den letzteren auch solche im Knochensystem.

Im Gegensatz zu Hedinger habe ich den Eindruck gewonnen, dass das Haemangioendotheliom sehr oft in alten Adenomknoten entsteht und zwar in den Knoten, deren Parenchym durch Blutungen grösstenteils zerstört und durch Kautschukhyalin ersetzt ist. In solchen Knoten trifft man häufig cavernöse Bluträume, die aus Capillaren hervorgegangen sind und deren Endothel hie und da auffallend geschwellt ist. Hier ist nach meiner Auffassung der Ausgangspunkt der meisten Endotheliome zu suchen, ihr weiteres

BOSTON MEDICAL
FEB 24 1930

Wachstum führt dann zum Durchbruch der Adenomkapsel und zur Infiltration des benachbarten Schilddrüsengewebes.

Für die Sarkome wie für die Haemangioendotheliome gilt dieselbe Altersverteilung wie für die malignen epithelialen Strumen, d. h. es sind ganz ausgesprochen die späteren Lebensjahrzehnte betroffen. Auch dies spricht für die Bedeutung der adenomatösen Vorstadien, die den Boden für die Stromawucherung vorbereiten.

Endlich sei noch das Carcinosarkom erwähnt, das als Kollisionstumor durch Zusammentreffen unabhängig entstandener Carcinome und Sarkome oder als Kompositionsgeschwulst (R. Meyer) in der Schilddrüse auftritt. Im letzteren Falle geht die Sarkombildung vom Stroma des Carcinoms aus und wir haben im Princip ähnliche Verhältnisse wie bei der Entstehung des Sarkoms in einem Adenom. Oft wird auch hier beim weiteren Wachstum und bei der Metastasenbildung der epitheliale Anteil erstickt, entsprechend den Erfahrungen bei gewissen transplantablen Mäusegeschwülsten.

Die Mischgeschwülste und Teratome, die ausnahmsweise auch als bösartige Tumoren in der Schilddrüse vorkommen, lasse ich aus dem Spiele, weil sie mit dem endemischen Kropf nichts zu tun haben, sondern auf Grund einer sehr frühzeitig einsetzenden Entwicklungsstörung entstehen.

Ueberblicken wir nochmals die Reihe der bösartigen Schilddrüsengeschwülste, so ergibt sich auch aus der anatomisch-histogenetischen Betrachtung, dass die grosse Mehrzahl dieser Tumoren nicht in der normalen Schilddrüse entsteht, sondern dass der endemische gutartige Kropf und zwar ganz besonders die Struma nodosa, das Bindeglied zwischen beiden darstellt. Die abnormen Wachstumsvorgänge, welche sich im endemischen Kropf abspielen, bereiten den Boden für das bösartige Wachstum vor, wobei uns freilich bis jetzt ganz unbekannt ist, ob die Umwandlung in die maligne Tumorzelle durch chemische, parasitäre oder endogene Faktoren, z. B. Heredität, ausgelöst wird. Auf alle Fälle aber dürfen wir hoffen, durch systematische Bekämpfung des endemischen Kropfes auch die Zahl der bösartigen Schilddrüsengeschwülste ganz erheblich zu vermindern, so dass wir also mit der Kropfprophylaxe auch Krebsprophylaxe treiben.

II.

Wenn ich sodann die Kretinenschilddrüse in ihren morphologischen Eigentümlichkeiten hier bespreche, so brauche ich vor ihnen wohl kaum zu betonen, dass endemischer Kropf und

endemischer Kretinismus aufs innigste miteinander verbunden sind. Man mag sich den Symptomenkomplex des Kretinismus auf diese oder jene Weise entstanden denken, ihn als Folge oder als Begleiterscheinung der Struma auffassen, so steht doch soviel fest, dass der endemische Kretinismus nur im Endemiegebiet des Kropfes auftritt. Diese Erkenntnis ist schon bei Fodéré, Virchow, Nièpce, St-Lager, Baillarger, Allara durchgedrungen, um nur einige verdiente Forscher des vorigen Jahrhunderts zu nennen, und wenn neuerdings wieder Finkbeiner den Zusammenhang zwischen Kropf und Kretinismus leugnet und sich darauf beruft, dass beim Kropf das weibliche, beim Kretinismus dagegen das männliche Geschlecht stärker betroffen sei, so ist dieser Einwand leicht damit zu widerlegen, dass im frühen Kindesalter der Kropf bei Knaben mindestens ebenso häufig oder noch häufiger als bei Mädchen ist. Nun ist freilich zu betonen, dass Kropfendemie und Kretinismusendemie sich räumlich nicht vollständig decken, sondern dass der Kretinismus endemisch in viel beschränkterem Masse auftritt als der Kropf und eigentlich nur da, wo die Kropfendemie einen hohen Grad erreicht, sich deutlich bemerkbar macht. Manche Kropfgegenden, wie diejenige der Vereinigten Staaten Nordamerikas, scheinen vom Kretinismus völlig verschont zu sein.

Epidemiologisch und pathologisch-anatomisch ist das Zusammentreffen von gehäufter Struma nodosa und Kretinismus unverkennbar. Wenn auch, wie Herr Prof. Aschoff ausgeführt hat, die Adenomknoten keineswegs auf die Gebiete der Kropfendemie beschränkt sind, so ist doch ihr frühzeitiges und häufiges Auftreten und ihr starkes Wachstum ein Zeichen einer intensiven Endemie. Viele Kretinen und noch mehr Kretinoide sind denn auch mit einer Struma nodosa behaftet. Damit scheint nun freilich im Widerspruch zu stehen, dass gerade diejenigen Kretinen, welche mit ihrem Zwergwuchs und ihrer geistigen Stumpfheit das klassische Bild des Kretinismus wiedergeben, in der Regel keinen fühlbaren Kropf, sondern eine atrophische Schilddrüse besitzen. Aber dieser Widerspruch löst sich auf, wenn wir feststellen, dass erstens fast immer auch die atrophische Kretinenschilddrüse kleine Adenomknoten enthält, und dass zweitens das atrophische Schilddrüsengewebe der Zwergkretinen und das Drüsengewebe oder «Zwischengewebe» der kropfigen Voll- und Halbkretinen gleichsinnige Veränderungen aufweisen. Deshalb gebührt dem autochthonen Drüsengewebe vor allem unsere Aufmerksamkeit. Wie beim endemischen Kropf überhaupt, so gehen auch bei der Kre-

tinenschilddrüse die diffusen Veränderungen zeitlich der Knotenbildung voraus und ausserdem dürfen sie auch nach der funktionellen Seite hin die grössere Bedeutung beanspruchen.

Sehen wir zunächst, was an Tatsachenmaterial vorliegt, so ist die verkleinerte Schilddrüse der älteren Zwergkretinen nach den übereinstimmenden Befunden von Hanau, de Coulon, Getzowa und meinen eigenen Beobachtungen ein schwer degeneriertes Organ, in welchem das ursprüngliche Drüsengewebe alle Stadien des langsamen Untergangs aufweist. Die Epithelien der atrophischen, oft leeren und völlig obliterierten Bläschen sind hochgradig verfettet, oft auch voll Abnutzungspigment, ihre Kerne bald geschrumpft, bald monstruös vergrössert, hyper- oder hypochromatisch und die Zellgrenzen oft verwischt. Das spärliche Kolloid ist eingedickt, meist basophil, Zeichen einer frischen Sekretion fehlen und auch die sehr seltenen Lymphgefässe enthalten keine kolloidähnlichen Massen. Dazu kommt noch die starke Sklerose, die auf Vermehrung des intra- und interlobulären Bindegewebes beruht, wobei freilich ein Teil dieses Bindegewebes in Fettgewebe umgewandelt sein kann.

Genau dieselben Veränderungen sind nun, wie aus einzelnen älteren Fällen de Coulon's und vor allem aus dem neuen umfangreichen Material von Wydler hervorgeht, auch in den Drüsenläppchen der kropfig vergrösserten Kretinenschilddrüse zu finden. Das meist sehr spärliche «Zwischengewebe», das sich zwischen den Knoten erhalten hat, ist ebenfalls der Degeneration und Sklerose verfallen. Wydler weist noch auf das ziemlich häufige Vorkommen von Lymphocyteninfiltraten hin, deren Auftreten wohl mit dem Untergange des Drüsengewebes in Zusammenhang steht.

Daneben sind nun freilich regenerative Epithelwucherungen in der Kretinenschilddrüse fast regelmässig anzutreffen. Es handelt sich teils um kleine Gruppen von Bläschen, teils um verzweigte Schläuche, welche an den Zentralkanal der kindlichen Schilddrüse erinnern und deren Epithel sich durch den Chromatinreichtum der Kerne und durch die Basophilie des Protoplasmas auszeichnet. Da diese Epithelien fast immer fettfrei sind und dadurch im scharfen Gegensatz zum degenerierten, verfetteten Epithel stehen, darf man wohl auf ihre Jugendlichkeit schliessen. Tatsächlich entsprechen solche Stellen den von Hitzig und Michaud beschriebenen Anfangsstadien der Adenomknoten und es finden sich von ihnen alle Uebergänge bis zu scharf abgegrenzten, selbständig wachsenden Adenomknoten. Ferner kann

in einzelnen neugebildeten Bläschen oder in kleinen Gruppen von solchen eine stärkere sekretorische Tätigkeit einsetzen, die zur Anhäufung von Kolloid führt, für welches offenbar keine Möglichkeit der Resorption besteht. Dadurch können kleine, kolloidhaltige Cysten entstehen.

Was nun die in der Kretinenschilddrüse vorkommenden Adenomknoten betrifft, so ergibt sich aus der Zusammenstellung Wydlers, die beinahe 100 Fälle umfasst, die Tatsache, dass die Kropfknoten in überwiegender Zahl den parenchymatösen Typus besitzen. Es sind hauptsächlich kleinfollikuläre, seltener trabekuläre und tubuläre Adenome, die oft in grosser Zahl nebeneinander vorkommen und das dazwischenliegende Schilddrüsengewebe schliesslich völlig erdrücken können. Fast nie kommt es in solchen Adenomen zur Ansammlung von Kolloid in nennenswerter Quantität, jedenfalls sind grossfollikuläre Adenome die Ausnahme und nach Wydler nur in 9% der Fälle vorhanden. Sowohl de Coulon wie Wydler betonen, dass ähnliche degenerative Veränderungen der Kerne, wie sie im Schilddrüsengewebe vorkommen, auch in den Adenomknoten sehr häufig angetroffen werden. Dazu legt Wydler Gewicht auf die oft starke Epithelverfettung, sowie auf die Wucherung des Stromas mit sekundärer hyaliner Degeneration und Verkalkung. Auch mir sind die degenerativen Veränderungen der Knoten, unter welchen auch noch die häufige Verschleimung zu nennen ist, aufgefallen, doch sind sie keineswegs spezifisch für den Kretinenkropf, sondern kommen auch in andern knotigen Kröpfen vor.

Durch das Auftreten der Knoten wird das Bild der Kretinenstruma sehr mannigfaltig und abwechslungsreich und zeigt oft grosse Aehnlichkeit mit Knotenkröpfen von Nichtkretinen. Wir können E. Bircher durchaus beipflichten, wenn er den Begriff einer spezifischen Kretinenstruma ablehnt, denn auch in gewöhnlichen Knotenkröpfen erwachsener Individuen, ja sogar in senil atrophischen Drüsen kommen qualitativ gleiche Veränderungen des Drüsengewebes vor. Was die von Getzowa beschriebenen Drüsen von 5 Idioten betrifft, so möchte ich freilich bei deren Abstammung aus dem Endemiegebiet vermuten, dass es sich zum Teil um Kretinen ohne ausgeprägten körperlichen Habitus handelte. Zwei dieser Idioten waren übrigens so alt (69 und 70 Jahre), dass schon die senile Involution genügt, um die histologischen Veränderungen zu erklären, und bei einem jüngeren ist im Sektionsprotokoll ausdrücklich Kleinwuchs vermerkt.

Wenn wir somit auch die Veränderungen der Kretinenschilddrüsen nicht für qualitativ spezifisch halten, so besitzen sie gegenüber den gewöhnlichen Knotenkröpfen dennoch eine gewisse Eigentümlichkeit in der quantitativ stärkeren und frühzeitiger einsetzenden Degeneration des ursprünglichen Drüsengewebes. Man könnte den Eindruck gewinnen, dass letzteres vorzeitig der Altersatrophie verfalle, eine Senilitas praecox erleide. Ich will aber keineswegs behaupten, dass mit einer solchen Auffassung die Frage nach der Pathogenese der kretinischen Schilddrüsenveränderungen geklärt sei. Vor allem wird es notwendig sein, einigermassen festzustellen, zu welchem Zeitpunkt die Degeneration einsetzt, und ob ihr nicht andere Veränderungen vorausgehen. Leider sind wir zur Beantwortung dieser Frage auf sehr kärgliches Material angewiesen, denn Untersuchungen von Kretinenschilddrüsen aus dem früheren Kindesalter fehlen bisher fast ganz. Besonders wichtig ist der Fall von Schlagenhaufer und Wagner von Jauregg, der ein vierjähriges Kind betraf. Die normal grosse Schilddrüse zeigte hier histologisch schon die bei älteren Zwergkretinen konstante Degeneration der Epithelien mit den eigentümlichen Kernveränderungen. Bei einem andern Kinde, dessen Alter leider nicht angegeben ist, fand Mac Carrison eine Sklerose und Atrophie des Drüsengewebes und ich selbst sah bei zwei taubstummen Zwergkretinen von 7 und 10 Jahren, deren Schilddrüsen palpatorisch verkleinert waren, ebenfalls Bindegewebsvermehrung neben ganz ausgesprochener Epitheldegeneration. Bei etwas älteren Kindern zwischen 10 und 15 Jahren, die nur leichte Symptome des Kretinismus zeigen, kann eine diffuse parenchymatöse Struma (Adolescentenstruma) oder Struma nodosa vorhanden sein, die aber meistens durch stärkere Kerndegeneration an die Veränderungen bei den oben genannten Fällen erinnert (Wydler, eigene Beobachtungen). Freilich sind hier die Epithelwucherungen manchmal sehr stark, wie sie es auch in den von Hotz beschriebenen Fällen waren.

Die oben angeführten Fälle scheinen mir immerhin soviel zu beweisen, dass bei ausgeprägten Fällen von endemischem Kretinismus die Schilddrüse schon im ersten Lebensjahrzehnt schwere Epitheldegenerationen aufweist und sogar einer Atrophie mit Sklerose verfallen kann. Es ist mir wahrscheinlich, dass die Epithelveränderungen schon vor der Geburt einsetzen, denn bei manchen Fällen von frisch fixierter Struma congenita trifft man schon dieselben monstruösen und verklumpten Kerne, wie in den atrophischen Kretinenschilddrüsen. Nach den klinischen Untersuchungen

von Diviak und Wagner v. Jauregg dürfen wir annehmen, dass die Schilddrüse der Kretinen nach der Geburt und in den allerersten Lebensjahren wenigstens in einem Teil der Fälle kropfig vergrössert sein kann, so dass also die Atrophie sich sekundär an eine diffuse parenchymatöse Struma anschliessen würde, während sie in den leichten Graden von Kretinismus überhaupt ausbleibt. Hier geht dann die Struma congenita direkt in die Adolescentenstruma über, die ihrerseits wohl auch wieder atrophieren kann. Jedenfalls aber zeigen die regenerativen Epithelwucherungen und Knotenbildungen, dass der Wachstumsprozess mit dem Eintritt der vorzeitigen Atrophie keineswegs abgeschlossen ist.

Wenn es gestattet ist, vom Standpunkt der pathologischen Anatomie einen Schluss auf die Funktion zu ziehen, so wird er bei aller Vorsicht dahin lauten müssen, dass die Kretinenschilddrüse ein minderwertiges Organ ist. Die mehr oder weniger schwere Schädigung des ursprünglichen Drüsengewebes kann unmöglich für die sekretorische Tätigkeit bedeutungslos sein, sondern sie muss zu einer Herabsetzung der Funktion in quantitativer und wahrscheinlich auch in qualitativer Beziehung führen. Hiemit stehen die funktionellen Prüfungen der Kretinenstruma, die von de Quervains Schülern vorgenommen worden sind und auf die ich hier nicht näher einzutreten brauche, in vollem Einklang. Man wird freilich vom morphologischen Standpunkte dagegen einwenden können, dass auch manche Kretinenstrumen stellenweise noch ein Kolloid zu bilden vermögen, das sich mikroskopisch nicht vom Kolloid einer vollwertigen Drüse unterscheiden lässt, aber erstens wissen wir, dass histologisch gleichartiges Kolloid bei der funktionellen Prüfung doch recht verschieden wirksam sein kann und zweitens ist zu bedenken, dass bei der Sklerose des Zwischengewebes die Lymphgefässe zugrunde gehen und deshalb die Resorption des Kolloids zum mindesten erschwert wird. Ferner erscheint es ausgeschlossen, dass die Adenomknoten die Funktion des geschädigten Zwischengewebes in vollem Umfang übernehmen, denn sie sind ja ganz vorwiegend parenchymatös-microfolliculär und somit auf Epithelproduktion, nicht auf Sekretion eingestellt. Zudem erliegen sie selbst sehr oft einer frühzeitigen Degeneration. Immerhin glaube ich, dass gerade die regenerativen Epithelwucherungen und die Entwicklung der Adenome gewisse Besserungen in der funktionellen Leistung der Drüse herbeiführen können. Wie Wagner v. Jauregg von jeher betont hat, ist ja der endemische Kretinismus kein unveränderlicher Zustand,

sondern es kommen im Verlaufe der Entwicklung Schwankungen und zwar Verschlimmerungen wie Besserungen des klinischen Bildes vor, die sich gerade aus dem histologischen Verhalten der Schilddrüse unschwer erklären lassen.

Wenn man die Minderwertigkeit der Kretinenschilddrüse zugibt, wird man logischerweise auch anerkennen müssen, dass der übrige Organismus unter dem Einflusse der Hypothyreose steht. Was für den sogenannten sporadischen Kretinismus schon längst zugestanden ist, das lässt sich mit gutem Recht auch für den endemischen Kretinismus fordern. Denn auch der sporadische, auf angeborner Thyreoaplasie beruhende Kretinismus ist ja in der Regel keine wirkliche Athyreose, sondern eine Hypothyreose, da fast alle Fälle noch mehr oder weniger Schilddrüsengewebe in der Zungenbasis besitzen. Es ist also nicht gerechtfertigt, Athyreose und endemischen Kretinismus funktionell streng zu scheiden und einander gegenüber zu stellen. Tatsächlich besitzen die beiden Krankheitsbilder auch die weitgehendste Aehnlichkeit und in vielen Punkten sogar völlige Uebereinstimmung. Es würde viel zu weit führen, auf alle diese Dinge im Rahmen eines kurzen, die Schilddrüse betreffenden Referates einzugehen. Ich habe an anderer Stelle alle Gründe zusammengestellt, welche für die ursächliche Bedeutung der Hypothyreose bei den körperlichen und geistigen Störungen des endemischen Kretinismus sprechen und weise hier nur auf die Beschaffenheit des Skelets mit dem verzögerten Verschwinden oder der völligen Persistenz der knorpeligen Epiphysenscheiben und dem verspäteten Auftreten der Knochenkerne, auf die verspätete Dentition, auf die Vergrösserung der Hypophyse mit Vermehrung der Hauptzellen, auf die Hypoplasie der Genitalorgane, auf das Myxoedem der Haut, auf die ungenügende Tätigkeit der blutbereitenden Organe und endlich auf die Hemmung der geistigen Entwicklung hin, alles Dinge, die dem endemischen Kretinismus wie der congenitalen Athyreose zukommen. Wenn der Kretine viel mehr Abstufungen zeigt, wenn bei ihm oft eine gewisse Dissoziation der Symptome vorhanden ist und viel mehr persönliche Züge zum Durchbruch kommen gegenüber dem mehr eintönigen Bild der Athyreose, so beruht dies wohl nicht zum mindesten darauf, dass beim Kretinen die Schilddrüsenfunktion zu verschiedenen Zeiten des Entwicklungsalters nicht stets dieselbe ist, sondern einem gewissen Wechsel unterworfen sein kann. Je nachdem der Tiefstand der Schilddrüsenfunktion in die Zeit der entscheidenden Differenzierung dieses oder jenes Organsystems fällt, wird auch die spätere Störung in den einzelnen

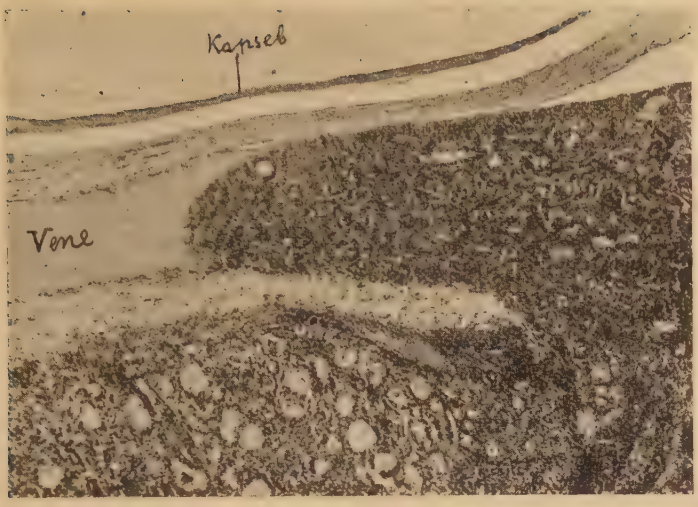
Organsystemen in verschiedenem Masse ausfallen, was ganz besonders bei den psychischen Veränderungen in Betracht zu ziehen ist. Die Dissoziation der Symptome lässt sich auf diese Weise ohne allzu grosse Schwierigkeiten erklären. Doch gebe ich vollkommen zu, dass viele dieser Störungen noch ungenügend erforscht sind.

Welcher Art die Schädigung ist, welche die Schilddrüse des Kretinen zur Degeneration bringt, lässt sich heute noch nicht sagen. Mir ist es wahrscheinlich, dass in den meisten Fällen schon eine intrauterine Schädigung der Schilddrüse stattfindet. Pfaundler nimmt neben einem idiotypischen oder paraphorierten Bereitschaftsfaktor und einer Insufficienz des mütterlichen Organismus noch die Einwirkung eines exogenen, ortsgebundenen Schadens an, welcher wohl für die Zeit nach der Geburt noch in erhöhtem Masse in Betracht kommt. Ob dieser Schaden ausschliesslich in einem Mangel an Jod besteht, wobei die Schilddrüse infolge Wegfall eines Sekretionsreizes der Atrophie verfallen würde, das wissen wir heute nicht und können dies wohl erst dann beurteilen, wenn einmal eine ganze Generation mit ausreichenden Jodmengen versorgt worden ist. Eine toxische Schädigung scheint mir jedenfalls auch nicht ausgeschlossen zu sein.

Auf die Finkbeiner'sche anthropologische Erklärung des endemischen Kretinismus einzugehen, erübrigt sich wohl nach den kritischen Besprechungen seiner Theorie durch Wagner von Jauregg und de Quervain. Die Anschauung, dass der Kretinismus ein Rückschlag in den Typus primitiver Menschenrassen, nämlich neolithischer Pygmäen und gewisser Polarvölker sei, steht so lange in der Luft, als nicht gezeigt ist, dass die übrige Bevölkerung des Endemiegebiets sich durch die Form der Knochen und andere anthropologische Merkmale wirklich von den Kretinen unterscheidet. Die pathologische Anatomie des Kretinismus weist jedenfalls nicht bloss auf Rückschlag im anthropologischen Sinne, sondern auf krankhafte Entwicklungshemmungen hin, und die von Finkbeiner in verdienstvoller Weise festgestellten primitiven Merkmale des Kretinenskelets sind am ehesten als Begleiterscheinungen dieser Entwicklungshemmung zu deuten, wie denn Finkbeiner selbst auf solche Merkmale des foetalen Skelets und des Skelets der Athyreotiker hinweist. Der Kretinismus ist, wie de Quervain betont hat, eine Krankheit, nicht eine Rasseneigentümlichkeit, hiefür spricht nicht bloss das klinische Verhalten, sondern in demselben Masse auch die anatomische Beschaffenheit des Kretinenkörpers.

* * *

Abbildung 1.

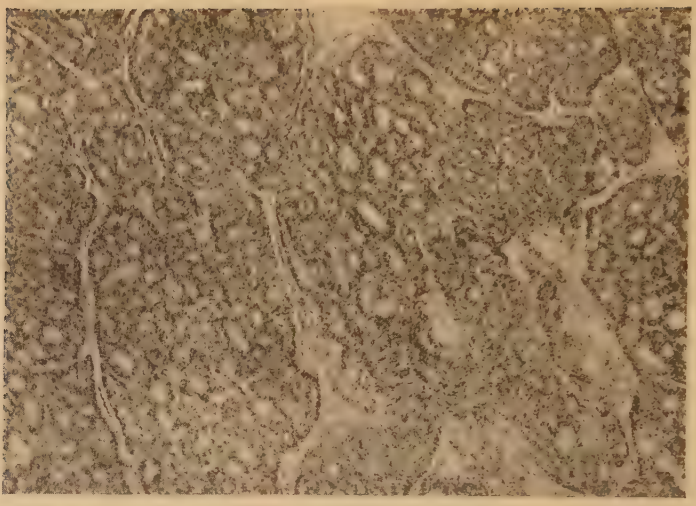


Metastasierendes Adenom der Schilddrüse. Einbruch des Tumorgewebes in eine Vene der Kapsel. Vergrösserung 60fach.

Abbildung 2.

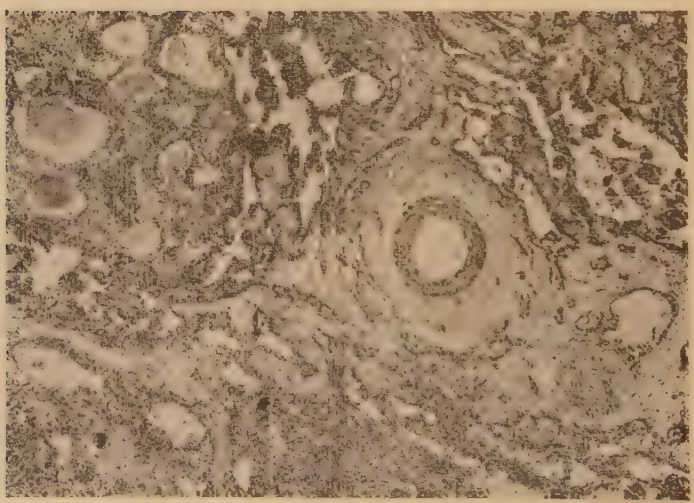
Wuchernde Struma (Langhans). Solide epitheliale Zellstränge, getrennt durch sinusoide Capillaren. Vergrösserung 60fach.

Abbildung 3.



Wuchernde Struma (Langhans). Bildung zahlreicher kleiner Lumina in den epithelialen Zellsträngen. Vergrösserung 80fach.

Abbildung 4.

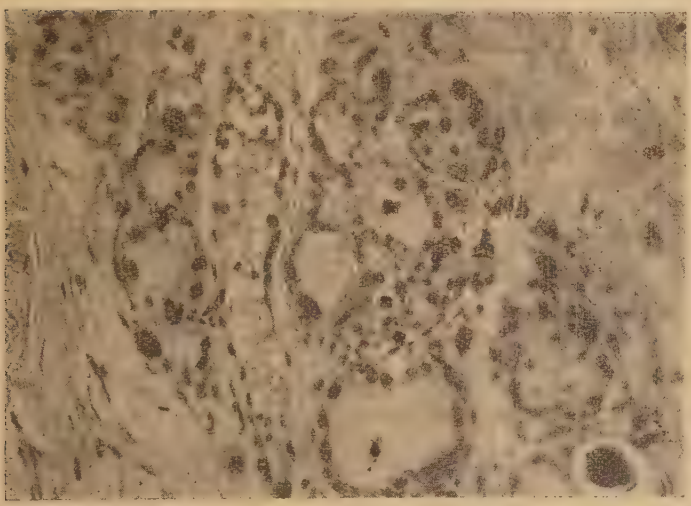


Haemangioendotheliom der Schilddrüse. Infiltrierendes Wachstum zwischen den Schilddrüsenbläschen. Vergrösserung 80fach.

Abbildung 5.

Atrophische Schilddrüse eines 57jährigen Zwergkretinen. Teilweiser Ersatz des Drüsengewebes durch Fettgewebe. Vergrösserung 80fach.

Abbildung 6.



Atrophische Schilddrüse eines 7jährigen, zwerghaften, kretinösen Mädchens (105 cm lang). Atrophie der Follikel mit hyperchromatischen Kernen. Vermehrung des Bindegewebes. Vergrösserung 260fach.

Leitsätze:

A. *Die malignen Strumen.*

1. Die bösartigen Geschwülste der Schilddrüse sind in Ländern, in denen der Kropf endemisch vorkommt, bedeutend häufiger als in kropffreien Ländern.
2. Die epithelialen Formen der malignen Struma können vom biologischen Standpunkt aus als Carcinome (Cancer) bezeichnet werden. Ihre Bösartigkeit zeigt sich vor allem in der Metastasenbildung.
3. Histologisch sind diese Tumoren oft nicht gewöhnliche Carcinome, sondern höher differenzierte, typisch gebaute Geschwülste, die fast immer in Knotenform auftreten. Die höchste Stufe der Differenzierung erreicht das metastasierende Adenom, dann folgt die Langhans'sche wuchernde Struma und zuletzt das einfache Carcinom. Diese Formen sind durch Uebergänge miteinander verbunden.

   Voraussetzung der Metastasierung ist das Einwuchern der Tumorzellen in die Blutgefässe, besonders in die Venen der Kapsel. Als zweiter Faktor kommt das Alter des Kropfträgers in Betracht.
4. Die bösartigen epithelialen Strumen, das Sarkom und das Haemangioendotheliom entstehen sehr häufig in alten Adenomknoten.
5. Das Studium der Histogenese ergibt somit einen Zusammenhang der malignen Struma mit der gewöhnlichen endemisch vorkommenden Struma nodosa. Eine wirksame Kropfprophylaxe wird deshalb auch die Zahl der malignen Strumen erheblich einschränken können.

B. *Die Kretinenschilddrüse.*

1. Der endemische Kretinismus kommt nur im Gebiet des endemischen Kropfes vor, ist aber geographisch beschränkter als der Kropf und findet sich nur da, wo die Endemie einen hohen Grad erreicht.
2. Die Kretinenschilddrüse enthält fast immer Adenomknoten, die jedoch in ihrer Grösse sehr stark wechseln. Sie sind fast ausnahmslos parenchymatös und enthalten wenig oder kein Kolloid.
3. Einheitlich ist das Verhalten des ursprünglichen Drüsengewebes (des Zwischengewebes der Struma nodosa), indem die Drüsenepithelien mehr oder weniger schwere degenerative Veränderungen zeigen, die Kern und Protoplasma betref-

fen. Das Kolloid der Bläschen ist sehr spärlich, vorwiegend basophil, das Bindegewebe vermehrt bis zu den höchsten Graden der Sklerose. Am stärksten sind diese Veränderungen in der verkleinerten Schilddrüse der Zwergkretinen.

4. Für die Kretinenschilddrüse ist die frühzeitig einsetzende Degeneration des Drüsengewebes charakteristisch.
5. Die Kretinenschilddrüse ist ein funktionell minderwertiges Organ, wenn auch ein Teil der Funktion von den Adenomknoten übernommen werden kann.
6. Der gesamte Organismus der Kretinen steht unter dem Einfluss einer Hypothyreose verschiedenen Grades. Die Veränderungen der übrigen Organe zeigen weitgehende Aehnlichkeit oder Uebereinstimmung mit den Befunden bei congenitaler oder erworbener Athyreosis.
7. In der Aetiologie des endemischen Kretinismus kommen neben hereditären Faktoren (Inzucht) auch exogene Schädigungen der Schilddrüse in Betracht. Welcher Art dieselben sind, lässt sich bisher nicht mit Bestimmtheit sagen. Die Auffassung, der Kretinismus sei ein Rückschlag in den Typus primitiver Menschenrassen, ist ungenügend begründet.

* * *

Conclusion :

A. *The malignant tumors.*

1. The malignant tumors of the thyroid gland are far more frequent in countries where the goitre is endemic than in countries which are free from goitre.
2. The epithelial forms of the malignant struma may be designated as carcinoma (cancer) from a biological point of view. Their malignancy is chiefly shown in the formation of metastasis.
3. Histologically this tumors are often not ordinary cancers, but more differentiated and typically formed tumors, which almost always appear in form of nodules. The highest degree of differentiation is reached by the metastasizing adenoma, a lesser by the Langhans' proliferating adenoma and the least by the simple carcinoma. There are transitions which unite all these forms. They only metastasize after invasion of the bloodvessels especially of the capsular veins. The age of the patient must be considered as another important factor.

4. The malignant epithelial tumors, as well as the sarcoma and the haemangioendothelioma often originate in the nodules of old adenomas.
5. The study of histogenesis thus shows a connection of the malignant tumors with the usual endemic nodular goitre. An efficacious prophylaxis of the goitre will therefore be able to diminish the number of malignant goitres.

B. *The thyroid gland of the cretin.*

1. Endemic cretinism is only to be found in districts where the goitre is endemic, on a geographically narrower range than the goitre and only where the endemic has reached a high degree.
2. The thyroid gland of the cretin almost always contains adenomatous nodules which however vary greatly in size. They are almost without exception parenchymatous and contain little or no colloid.
3. The behavior of the original glandular tissue (the intermediate tissue of the struma nodosa) is always the same, the epithelial cells of the gland undergo a more or less severe degenerative change regarding nucleus and protoplasm. The colloid of the vesicles is scanty, chiefly basophile, the connective tissue increased to a high degree of sclerosis. The changes are found in the highest degree in the atrophical thyroid gland of dwarf cretins.
4. An early beginning of degeneration of the epithelial tissue of the gland is characteristic for the cretin thyroid.
5. The cretin thyroid gland is, as regards the function, an inferior organ, although a part of its functions may be taken over by the adenomas.
6. The whole organism of the cretins is influenced by a hypothyroidism of different degree. The changes in the other organs show considerable resemblance or conformity with the state found in congenital or acquired athyreosis.
7. In the etiology of endemic cretinism external injuries of the thyroid gland must be taken into account as well as hereditary factors (inbreeding). The nature of the external factors is not yet nown with certainty. The supposition that cretinism is a recurrence to the type of the primitive human races is not sufficiently proved.

* * *

Thèses:

A. *Les goitres malins.*

1° Les tumeurs malignes de la thyroïde sont notablement plus fréquentes dans les pays à endémie goitreuse que dans ceux où cette endémie n'existe pas.

2° Du point de vue biologique, les formes épithéliales du goitre malin peuvent être considérées comme des cancers. Leur malignité se manifeste surtout par la formation de métastases.

3° Du point de vue histologique, souvent ces tumeurs ne constituent pas des carcinomes ordinaires, mais bien des tumeurs plus fortement différenciées, de formation typique et qui affectent presque toujours la forme nodulaire. Le plus haut degré de différenciation est représenté par l'adénome à métastases; vient ensuite le goitre proliférant de Langhans, enfin le carcinome simple. Ces types sont reliés par des formes de passage.

La production des métastases est conditionnée par la pénétration des cellules de la tumeur dans les vaisseaux, plus particulièrement dans les veines de la capsule ; un second facteur est constitué par l'âge du porteur du goitre.

4° Les goitres épithéliaux malins, la sarcome et l'hémangioendothéliome se forment très fréquemment dans de vieux noyaux adénomateux.

5° L'étude de l'histogenèse de ces tumeurs nous démontre ainsi les rapports qui existent entre les goitres malins et le vulgaire goitre nodulaire endémique. Une prophylaxie efficace du goitre simple doit donc permettre de réduire notablement le nombre des goitres malins.

B. *La thyroïde des crétins.*

1° Le crétinisme endémique ne s'observe que dans les régions à endémie goitreuse; mais son aire géographique est plus restreinte que celle du goitre et il ne s'observe que là où l'endémie atteint un degré particulièrement prononcé.

2° La thyroïde du crétin présente presque toujours des noyaux adénomateux de dimensions très variables. Ces noyaux sont presque toujours de constitution parenchymateuse et ne contiennent que peu ou pas de matière colloïde.

3° Le processus constaté dans le tissu originaire de la glande (tissu intermédiaire du goitre nodulaire) est uniforme; il consiste en modifications dégénératives plus ou moins accentuées des épithéliums glandulaires, qui intéressent le noyau et le

protoplasme. La matière colloïde des lacunes est très peu abondante et surtout basophile; le tissu conjonctif présente une prolifération, qui peut atteindre les degrés les plus prononcés de la sclérose. Ces modifications sont surtout marquées dans les thyroïdes atrophiées des crétins nains.

4° La thyroïde du crétin se caractérise par la dégénérescence précoce du tissu glandulaire.

5° La thyroïde du crétin est un organe de valeur fonctionnelle réduite, même lorsque sa fonction est partiellement assumée par les noyaux adénomateux.

6° L'organisme tout entier du crétin est sous l'influence d'un hypothyroïdisme de degré variable. Les modifications de ses organes montrent une ressemblance accentuée ou même une concordance complète avec celles qu'on observe chez les individus atteints d'absence congénitale ou acquise de la thyroïde.

7° A côté des facteurs héréditaires (consanguinité), certaines lésions exogènes de la thyroïde jouent un rôle dans l'étiologie du crétinisme endémique. Mais il n'est pas possible pour l'instant de dire quelle est la nature de ces lésions. L'opinion d'après laquelle le crétinisme constituerait un retour à une race primitive, n'est pas appuyée par des arguments suffisants

* * *

Riassunto:

A. *Gozzi maligni.*

1° I tumori maligni della tiroide sono notevolmente più frequenti nelle zone a endemia gozzigena che là dove essa non esiste.

2° Dal punto di vista biologico le forme epiteliali del gozzo maligno possono considerarsi come cancri. La loro malignità è dimostrata specialmente dalle metastasi.

3° Dal punto di vista istologico spesso questi tumori non sono cancri ordinari, ma piuttosto tumori più differenziati di formazione tipica e quasi sempre a guisa di noduli.

Il grado più elevato di differenziazione è rappresentato dall'adenoma a metastasi, poi dal gozzo proliferante del Langhans, e finalmente dal semplice cancro. Questi tipi sono uniti da forme intermedie.

Condizione per la metastasi è la penetrazione delle cellule del tumore nei vasi, soprattutto nelle vene della capsula. In seconda linea è d'importanza l'età del gozzuto.

4° I gozzi epiteliali maligni, il sarcoma e l'emangioendotelioma, si formano spessissimo nei vecchi noduli adenomatosi.

5° Lo studio dell'istogenesi ci dimostra il rapporto fra gozzi maligni e gozzi nodulari endemici. La profilassi efficace del gozzo endemico ci permetterà dunque di ridurre la quantità dei gozzi maligni.

B. *La tiroide dei cretini.*

1° Il cretinismo endemico non si osserva che nelle zone ad endemia gozzigena, ma la sua distribuzione geografica è più ristretta che quella del gozzo e non si osserva che là dove l'endemia è grave.

2° La tiroide del cretino presenta quasi sempre noduli adenomatosi di dimensione varia. Questi noduli sono quasi sempre di natura parenchimatosa e non contengono o contengono scarsa materia colloide.

3° L'alterazione del tessuto originario della ghiandola (tessuto interstiziale del gozzo nodoso) è uniforme e consiste in degenerazioni più o meno manifeste dell'epitelio ghiandolare interessanti nucleo e protoplasma. La sostanza colloide delle vescicole è rarissima e soprattutto basofila, il tessuto connettivo prolifera fino al più alto grado della sclerosi. Queste alterazioni sono soprattutto manifeste nelle tiroidi atrofiche dei cretini nani.

4° La tiroide del cretino è caratterizzata dalla degenerazione precoce del tessuto ghiandolare.

5° La tiroide del cretino è un organo a funzione ridotta anche se una parte della sua funzione è sopportata parzialmente dai noduli adenomatosi.

6° Tutto l'organismo del cretino è influenzato da un ipotiroidismo di grado variabile. Le modificazioni dei suoi organi rassomigliano o corrispondono completamente a quelle degli organi di individui affetti da assenza congenitale od acquisita della tiroide.

7° Nell'eziologia del cretinismo agiscono in uno coi fattori ereditari (consanguineità) anche lesioni esogene della tiroide. Pel momento non è possibile dire quale è la natura di queste lesioni. L'opinione che il cretinismo rappresenterebbe il ritorno verso una razza primitiva non è fondata su argomenti sufficienti.

Certain Features of the Morphologic Pathology of Endemic Goiter.

By David Marine, New-York.

The foundations of our present conceptions of the morphologic pathology of goiter are based largely on the chemical investigations of Baumann and his pupils and of Oswald. The discovery of iodine as a normal, and the proof that it was a necessary, constituent of the thyroid are as certainly the source from which most of the recent advances in pathology have sprung as they are the source of the recent brilliant achievement of Harington in working out the structure and synthetic production of thyroxine.

As pathologists we perhaps have underestimated the debt we owe to those pioneers. Prior to their discoveries pathology of the thyroid was largely an aimless cataloging of the various morpholocial features encountered. Unfortunately thyroid pathology is still encumbered with descriptive morphological details of terminal metamorphoses, sequellae and complications to such an extent that the essential changes and their sequence are often obscured.

It has been the combined studies of morphological changes in relation to variations in the iodine store, both naturally occurring and experimentally controlled, on large series of thyroids from the lower animals that have given us a schema of the sequence and relative importance of the major morphological features of the thyroid cell cycle.

After attempting in vain to use human thyroids (both surgical and autopsy material) as a starting point, the writer turned to the simpler and more controllable material of comparative pathology in the hope that a combined study of the iodine store in relation to morphology in large series of goiterous and nongoiterous thyroids of fish, birds, rabbits, sheep, cattle, pigs and dogs might give us a means for more intelligently classifying and grouping the morphological changes encountered in human goiter. Out of all these studies there has evolved a fairly simple schema of the sequence of the major features both morphological and chemical as regards the developmental stages of goiter in all animals and to a lesser extent for the involutionary or regressive changes. This schema embodies our view of the thyroid clycle and if I am

correctly informed, it does not differ essentially from the views of Prof. Wegelin.

If I am able to contribute anything to the subject of the pathology of goiter it is in this field where I have had a large experience during the past 20 years and it is from this material largely that I have drawn the following summary.

In the first place we may dispense with the idea (sometimes advanced) that the essential features of the thyroid cell cycle are different in different parts of the world even in the same animal.

The following outline of the principal types of pathological changes encountered in the thyroid indicates in the briefest way the results of our combined physiological, chemical and morphological studies:

I. *Normal thyroid.*

II. *Active hypertrophy and hyperplasia* (regeneration):
1. Developing from the normal gland;
2. Developing from the colloid gland (goiter).

III. *Colloid goiter.*

IV. *Atrophies:*
1. Exhaustion atrophy (of cretinism and myxedema);
2. Starvation;
3. Senile.

V. *Degenerations:*
1. Parenchymatous;
2. Hyaline;
3. Calcareous;
4. Fatty, glycogenic;
5. Amyloid disease.

VI. *Inflamations:*
1. Acute { non-suppurative, / suppurative;
2. Chronic (tuberculosis, syphilis).

VII. *Tumors:*
1. Benign:
   a) Adenomas (Struma nodosa).
2. Malignant:
   a) Carcinoma: 1. Arising from adenomatous tissue
   2. Arising from nonadenomatous tissue
   3. Papilloma.
   b) Sarcoma;

c) Epithelioma;
d) Endothelioma.

VIII. *Complications:*
1. Hemorrhage;
2. Cyst formation;
   a) from hemorrhage;
   b) from adenomas.

The thyroid has the same basic pathological lesions common to all other body tissues. The apparent differences depend largely on its remarkable capacity for growth and involution together with its peculiar architecture so characteristic of a storage gland.

NORMAL.

Differences of opinion still exist in regard to many of the essential features of the normal human gland. In our experience the average weight of the normal adult thyroid (seacoast type) is around 25 gms. or 0.3 to 0.35 gms. per kg. and a similar relation to body weight holds for the dog and cat.

We find no essential difference in the thyroid unit — the follicle — throughout the vertebrates. This unit consists of a rounded closed space of highly variable size, but averaging from $^1/_4$ to $^1/_2$ mm. in diameter. The condition of the lining epithelium and colloid is of greater importance. The thyroid gland cell is so labile that a definition of the normal limits is difficult. We believe, however, that the normal cell is flat cuboidal and never taller than cuboidal with a small vesicular nucleus and granular mitochondria. The colloid completely fills the follicular space save for occasional vacuoles. Oswald first pointed out, and we have confirmed the fact, that the iodine store and the stainable colloid are in general parallel, but since iodine determinations are more accurate than any estimations of the colloid morphologically, we urge that in addition to morphologic standards of normal, the iodine store should be determined and this must be at least 0.1 % of the dried weight.

HYPERTROPHY AND HYPERPLASIA
(Struma diffusa parenchymatosa).

We believe that all thyroid enlargements begin as active work hypertrophies and hyperplasias and, in their early or developmental stages, are essentially the same in all animals.

The proper physiological and sequential relations of these

morphological changes may be represented in the following scheme:

Normal → Hypertrophy → Hyperplasia → Exhaustion atrophy / Involution (Colloid goiter)

Colloid goiter → Hypertrophy → Hyperplasia → Exhaustion atrophy / Involution (Colloid goiter)

Colloid goiter → Hyperplasia → Hypertrophy

Whenever the iodine store of the thyroid falls below the normal minimum (with our methods 0,1 % per gm. of dried gland) the gland undergoes changes characterized by a general increase in its blood supply, a general decrease in the stainable colloid and a change in the epithelium from a low cuboidal to cuboidal to columnar. There are all degrees of gland cell growth from the slightest departure from normal (hypertrophy) to the most marked proliferation (hyperplasia). This series of changes is strikingly constant in all animals from fish to man and bears no necessary relationship to the clinical condition with which it is associated.

When the epithelial proliferation has reached its maximum, the blood supply has also reachad its maximum. The colloid has decreased to a small amount of granular albuminous material and the iodine content has fallen to an inestimable trace.

Considerable confusion has arisen because pathologists have not always borne in mind the fact that progressive and regressive changes may succeed each other in rapid sequence and that these progressive and regressive changes are variable in degree. Thus most goiter undergo active hyperplasia and involution for one reason or another sereval times during their life history and each of these cycles entails certain morphologic differences in degree but not in quality, which may easily be misleading when too great stress is laid on any particular detail. Thus variations in the stroma, variations in the size of the follicles due to the presence of newly formed follicles or the passive dilatation of follicles from the deposition of colloid or pressure atrophy and rupture of the follicular walls are examples of details which may be overemphasized. Also such changes bring about variations in the blood supply in different parts of the gland and these in turn markedly influence involution or secondary regeneration as first pointed out

by Ribbert in his studies on thyroid regeneration. Hemorrhage also modifies the appearance of goiters in a great variety of ways. There are numerous other factors which influence the morphologic appearance, but the few mentioned will serve to illustrate the point.

For convenience and emphasis one may divide active hypertrophy and hyperplasia into (1) primary, that is, arising from the normal thyroid and (2) secondary, that is arising from glands which have previously undergone hyperplasia and involution one or more times (colloid goiters).

The histological and cytological changes in the regeneration which follows partial removal are indistinguishable from the changes seen in the spontaneously developing or experimentally produced goiters.

INVOLUTION (COLLOID GOITER).
(Struma diffusa colloides)

Involutionary or restitutional changes may begin at any stage of the active hypertrophy or hyperplasia. These changes occur spontaneously or may be artificially or rapidly induced by the administration of iodine. The end stage in either event is colloid goiter. Colloid goiter is the nearest condition to normal, physiologically, chemically and anatomically, that a thyroid which has once been hyperplastic can again assume. The process of involution may be arrested at any stage and active hyperplasia begin again. All stages of involution from the marked active hyperplasia back to the colloid gland exist just as all stages of hyperplasia exist and the morphological appearance of a given gland merely represents the stage of this cell cycle at the time of examination. The anatomical changes are the reverse of those seen during hypertrophy and hyperplasia. The gland as a whole becomes firmer. The color changes from the grayish red and opaque appearance of the hyperplastic stage to a translucent amber red color when involution is complete. The blood supply diminishes. The alveoli become highly variable in size (from 0,1 mm to 1 cm). The colloid becomes dense and viscid. Paralleling the accumulation of colloid is a rise in the iodine store, often to the normal or above if involution has been artificially induced. The high columnar epithelium slowly or rapidly returns from columnar, to cuboidal and finally to flat cuboidal if the involution is complete. The stroma becomes less prominent either from compression, decreased vascularity or absorption.

The involution of thyroid hyperplasia in animals is usually accompanied by a decrease in the size of the gland. This is not essential because even in animals and frequently in man not only is the decrease in size lacking but actual enlargement may occur, particularly when iodine is given suddenly in large doses.

The development of a colloid goiter (struma colloides) from a normal gland by pressure distention of the follicles with colloid we consider impossible. Our experience shows that the thyroid enlargement is always initiated as an active hypertrophy and hyperplasia. Pressure distention of the follicles with colloid clearly is an important factor causing further enlargement in the later stages of active hyperplasias when the rate of cell growth and proliferation is declining as seen in the stage of involution described as *struma diffusa colloides proliferans*. Such glands, as is well known, have an abundance of iodine poor colloid, whereas in the fully arrested or involuted stage (struma diffusa colloides) the iodine store is much greater.

EXHAUSTION ATROPHY

While involution or recovery is the usual mode of termination of compensatory hyperplasia, it occasionally happens that the maximum degree of hyerplasia reached fails to bring about functional compensation and sooner or later a state of thyroid exhaustion supervenes. This outcome is most frequently seen in goiterous cretins, both in man and animals, and it is occasionally observed in the late stage of cases of exophthalmic goiter going over to myxedema. The morphological changes observed we believe are the result of a long continued hyperactivity of the celles without sufficient physiological rest. The most characteristic morphologic changes are seen in the epithelium and stroma. There are all stages of the process from the typical, uniform, active hyperplasia to high grade scirrhous atrophy. In the first stages the epithelial cells are high columnar in type with here and there an atypical cell mass. As atrophy and cell death progress the epithelial cells become more variable in size, shape and staining reactions. Later the cells lose their uniform arrangement in the follicle, desquamation and disintegration may be seen in the same follicle with mitotic figures. All the cells of a given follicle are not uniformly affected. Nuclei of the affected cells show great irregularity, sometimes enlarged and hyperchromatic, sometimes small and picnotic, but always variable in size, shape and staining intensity. The colloid is greatly reduced or absent, though occasio-

nally large dense masses of colloid may be embedded in the stroma (retention cysts) with little remaining evidence of the original follicle. As the atrophic process continues the follicles become greatly reduced in size by cell death and advancing sclerosis until those remaining appear as compressed nests of irregular cells. The stroma is always relatively increased and in some instances seems to be absolutely increased. Instances of exhaustion atrophy have been mistaken microscopically for carcinoma.

STRUMA NODOSA (ADENOMAS).

One of the secondary morphologic features of goiter in man requires special notice, namely, the development of nodules of glandular tissue, the so-called adenomas. I have always grouped them under the general heading of benign tumors. This, however, is not satisfactory, and the designation «struma nodosa» or «nodular goiter» is much safer with our present limited knowledge.

The fact that this type of growth is restricted almost entirely to human goiter makes it exceedingly difficult to test experimentally any hypothesis regarding its origin or nature. As Wegelin has shown, goiter in the white rat resembles slightly the nodular goiter found in man, but even here the resemblance is only slight. The suggestion of Woeffler that these nodules arise from fetal thyroid rests, and the introduction by Billroth of the term «fetal adenoma» have served unduly to emphasize the hypothesis of their fetal origin. While a few may arise in this way, there is general acceptance of the view that the great majority must arise from differentiated thyroid tissue usually beginning in goiter of adolescence. We do not believe that there is any fundamental difference between struma diffusa and struma nodosa since all nodular goiters were in the beginning diffuse goiters, and one sees all gradations between the two types. The clear distinction between struma diffusa and struma nodosa which Aschoff supports we are unable to accept. As to their mode of origin from previously differentiated thyroid there are still differences of opinion as to detail. Our studies indicate that the nodular hyperplasia is an integral part of simple or diffuse goiter and is due to the same stimulus which causes the gland as a whole to hypertrophy. The nodules arise during the late stages of the compensatory hypertrophy because of different rates of growth. These different rates of groth depend on many factors — first, differences in blood supply (for example they rarely start in the subcapsular zone) depending on pressure effects from stroma bands, colloid retention cysts, etc.

If one studies experimentally the secondary regeneration of the thyroid in a long standing goiter, one sees, as is well known, that the hyperplasia occurs in islands surrounded by areas of follicles densely packed and distended with colloid. In man this patchy hyperplasia is most frequently seen in long standing goiters that have passed through numerous cycles of hyperplasia and involution, partial or complete. Clinically this condition is seen most frequently in the connection with recurring pregnancies and the development of secondary Graves' disease. Some pathologists have sought to explain the Graves' disease as being due to the activity of these islands of hyperplasia. The unicentric and concentric growth of these areas are universally accepted. If the rate of growth is rapid these areas acquire a false capsule by stretching and pressure atrophy of the adjacent thyroid tissue. The various degenerations and sequelae which may occur in them are the results of their outgrowing their blood supply.

Since in their origin they are integral parts of the late hyperplastic stage of goiter it is easy to understand why they so closely resemble nonadenomatous hyperplasia in their physiologic behavoir. Thus, they have a growning or hyperplastic and a recovery or involutionary (coilloid) stage, just as ordinary thyroid tissue. They react with iodine. The more differentiated often react identically with the nonadenomatous thyroid while the less differentiated react more slowly. Therefore if these adenomata are tumors in any physiological sense they are only partial tumors since they retain to a greater or less degree this outstanding physiological attribute of thyroid tissue which in our experience is absent in cases of malignant epithelial tumors of the thyroid despite the much quoted incomplete and single observation of von Eiselsberg.

On the other hand that these adenomata are potential tumors is indicated by the facts that they may continue to grow after the rest of the thyroid has ceased to grow and that a large percentage of the malignant epithelial tumors of the thyroid arise from them.

Certain observers in America (Goetsch and Plummer in particular) have ascribed a more specific pathological and clinical significance to adenomata as is implied in the terms « toxic adenomata » and « adenomatous goiter with hyperthyroidism ». The basis for this separation from Graves' disease is purely clinical but even on a clinical basis such a separation is without adequate foundation. Virchow and all subsequent writers have pointed out that adenomata were one of many morphological states that might occur in the thyroid in Graves' disease and their presence offers

no basis for assuming that Graves' disease and « toxic adenoma » are different in any essential feature.

I have attempted to describe the three principal stages of the thyroid cycle concerned in goiter and have intentionally omitted mentioning any of the multitude of secondary changes except the nodules or adenomas of struma nodosa. Students are in general agreement as regards the major facts of thyroid morphology. Existing differences depend largely upon whether we limit ourselves to a strict morphological or insist on a combined morphological and physiological interpretation of these facts.

In my own country as the experience of the various workers has increased we have come into closer agreement. So also we find ourselves in close agreement with the morphological features so excellently outlined and illustrated by Prof. Wegelin in his recent monograph.

EXPLANATION OF ILLUSTRATIONS.

The six illustrations depict the two terminal or end stages which may result from a parenchymatous (actively hyperplastic) goiter.

Figure 1 is the ordinary appearance of hyperplastic endemic goiter in man and is indistinguishable from similar goiters in animals.

Figures 2, 3, 4 and 5 illustrate stages in the involution or physiological recovery of active hyperplasias. This is the usual mode of termination of all hyperplastic goiters.

Figure 6 illustrates the second or rare terminal stage of parenchymatous (actively hyperplastic) goiter in which the maximum degree of hyperplasia fails to compensate and exhaustion atrophy supervenes.

* * *

Conclusion :

The cycle of morphological changes in the thyroid is essentially the same in all animals and consists of hypertrophy and hyperplasia followed either by exhaustion atrophy (cretinism and myxedema) or by involution to the colloid or resting stage (recovery). Exhaustion atrophy occurs only in the severest grades of uncompensatory hyperplasia, while involution to colloid goitre is the usual termination of active hyperplasia.

Of the numerous secondary changes that occur in goitre, the development of adenomatous nodules is most prominent in human

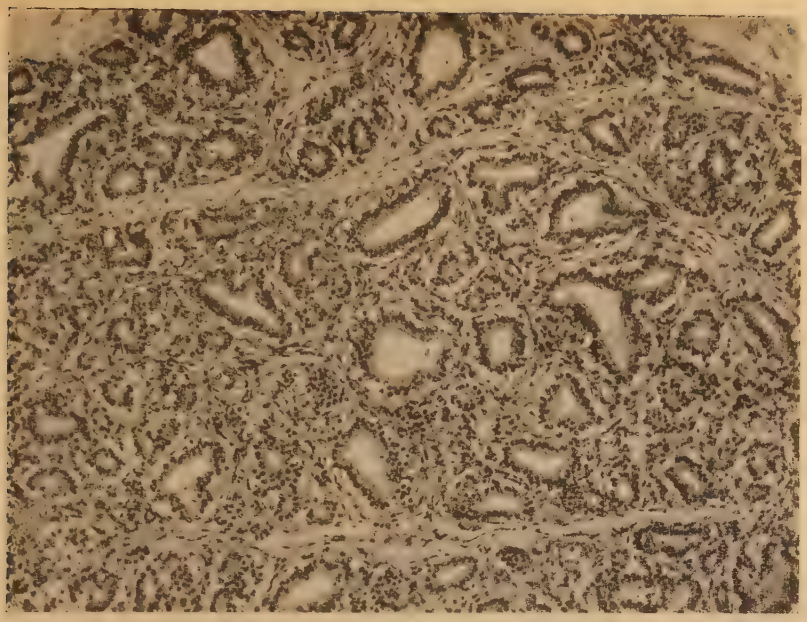


Fig. 1. Struma diffusa parenchymatosa.
(Simple or endemic congenital goiter).

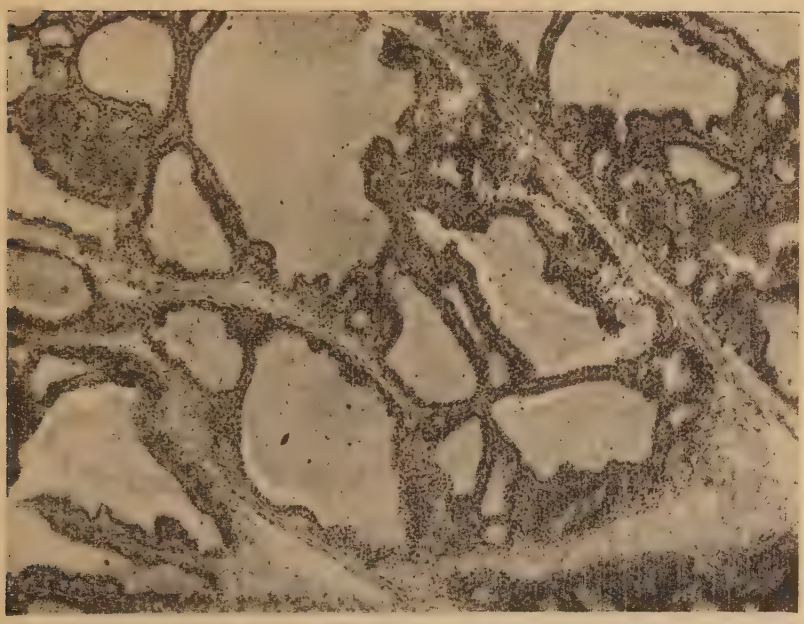


Fig. 2. Struma diffusa parenchymatosa et colloides.
(Simple or endemic goiter of adolescence.)

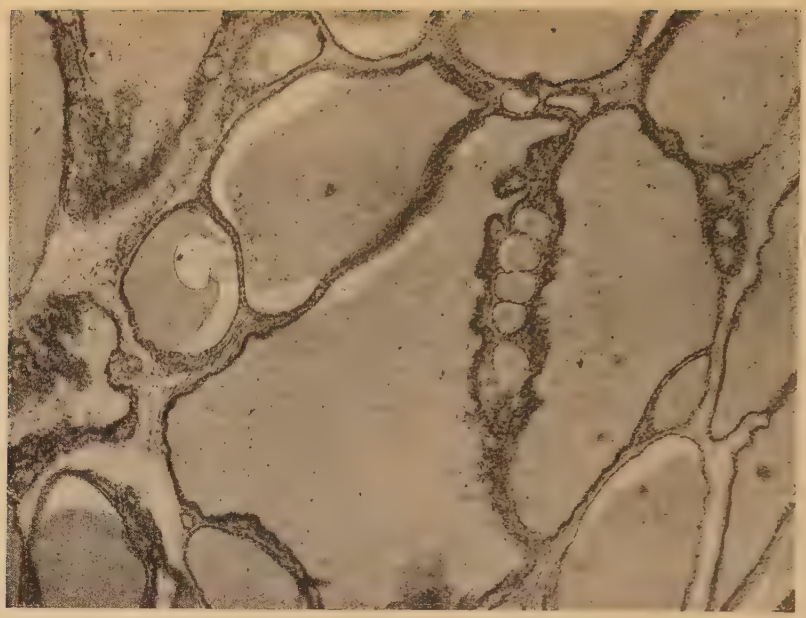


Fig. 3. Struma diffusa colloides proliferans.
(Simple or endemic goiter of adolescence.)

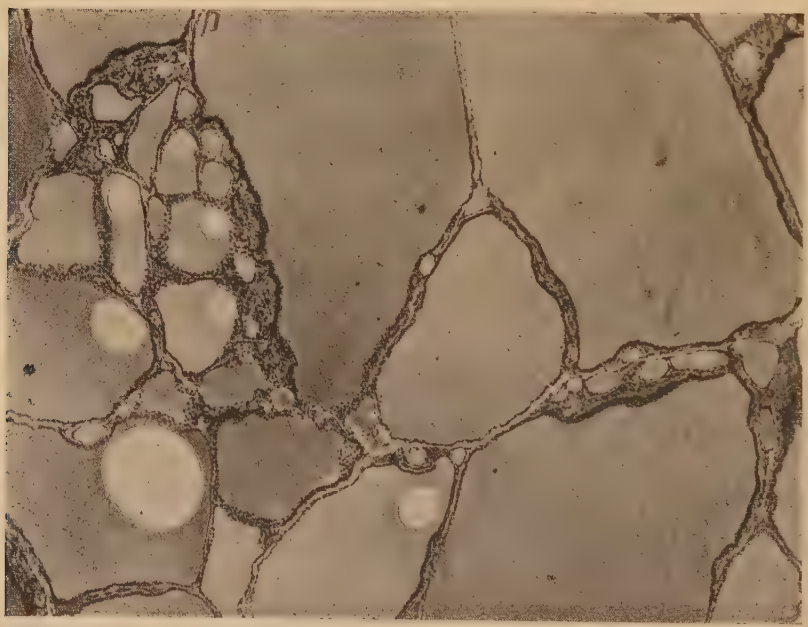


Fig. 4. Struma diffusa colloides proliferans.
(Simple or endemic goiter of adolescence.)

Fig. 5. Struma diffusa colloides, resting stage.
(Simple or endemic goiter of adolescence.)

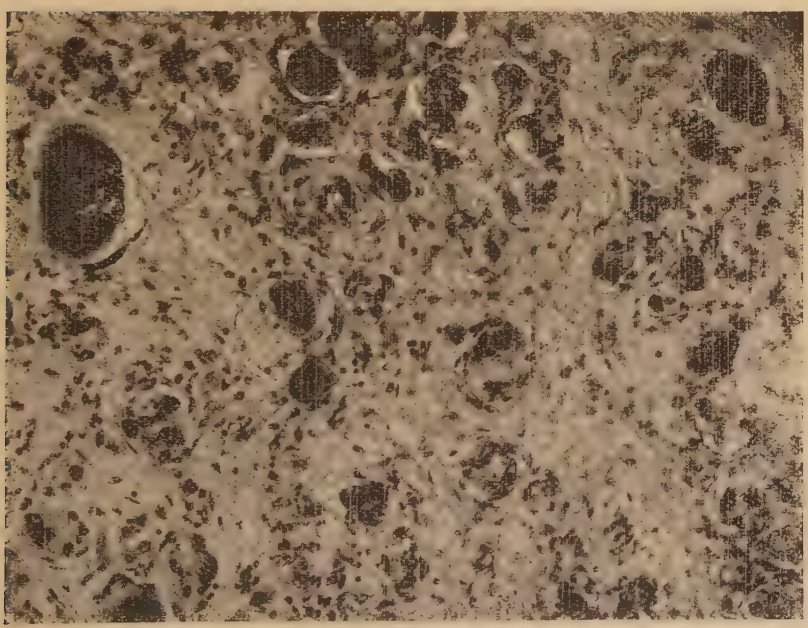


Fig. 6. Struma diffusa atrophica.
(Exhaustion atrophy of simple or endemic goiter.)

goitre. Struma nodosa is very rarely seen in the lower animals. The belief is expressed that these nodules arise from differentiated thyroid tissue during the late stages of compensatory hypertrophy because of different rates of growth. These nodules tend to repeat the same morphological cycle as non-adenomatous tissue although somewhat modified. There is abundant evidence that these adenomatous growths can produce thyroxine. There is no evidence that true tumors can produce this substance.

Thyroid hyperplasia (goitre) is a compensatory process dependent upon a relative or absolute deficiency of iodine.

* * *

Zusammenfassung:

Der Werdegang der morphologischen Veränderungen in der Schilddrüse ist im wesentlichen bei allen Tieren derselbe und besteht in einer Hypertrophie und Hyperplasie, die entweder von Erschöpfungsatrophie (Kretinismus und Myxödem) oder von Involution zum Kolloid- oder Ruhestadium (Heilung) gefolgt ist. Erschöpfungsatrophie kommt nur bei den schwersten Graden von unkompensierter Hyperplasie vor, während der gewöhnliche Abschluss einer aktiven Hyperplasie die Involution zum Kollidkropf ist.

Von den zahlreichen sekundären Veränderungen, die beim Kropf vorkommen, ist die Bildung von Adenomknoten im menschlichen Kropf die häufigste. Struma nodosa wird bei niederen Tieren sehr selten beobachtet. Es wird der Meinung Ausdruck gegeben, dass diese Knoten aus differenziertem Schilddrüsengewebe während der späten Stadien der kompensatorischen Hypertrophie entstehen, infolge ungleichen Wachstums. Die Knoten zeigen die Tendenz, den gleichen morphologischen Werdegang durchzumachen wie das nicht adenomatöse Gewebe, wenn auch mit einigen Abweichungen. Es sind ausreichende Beweise vorhanden, dass diese adenomatösen Neubildungen Thyroxin bilden können, während kein Beweis dafür geleistet worden ist, dass echte Tumoren diese Substanz bilden können.

Die Hyperplasie der Schilddrüse (Kropf) ist ein Kompensationsprozess, der mit einem relativen oder absoluten Jodmangel zusammenhängt.

* * *

Thèses :

Le cycle des modifications morphologiques de la thyroïde est, d'une façon générale, le même chez tous les animaux. Il s'agit essentiellement d'une hypertrophie et d'une hyperplasie, suivies soit d'une atrophie par épuisement (crétinisme et myxoedème), soit d'une involution aboutissant au goitre colloïde ou à la phase de repos (guérison). L'atrophie par épuisement ne s'observe que dans les cas les plus graves d'hyperplasie non compensée, alors que l'aboutissement ordinaire d'une hyperplasie active est l'involution conduisant au goitre colloïde.

De toutes les modifications secondaires qui se produisent dans le goitre, la plus fréquente est, chez l'homme, la formation de nodules adénomateux. Le goitre nodulaire s'observe très rarement chez les animaux inférieurs. On admet que ces nodules proviennent, par suite d'une inégalité de développement, d'un tissu thyroïdien différencié, pendant les derniers stades de l'hypertrophie compensatrice. Les nodules ont une tendance à parcourir, à quelques différences près, le même cycle morphologique que le tissu non adénomateux. Nous avons de nombreuses preuves que ces néoformations adénomateuses peuvent produire de la thyroxine, alors que ces preuves n'existent pas pour les tumeurs véritables.

L'hyperplasie de la thyroïde (goitre) est un processus compensateur, en rapport avec une carence relative ou absolue de l'iode.

* * *

Riassunto :

Il ciclo delle modificazioni morfologiche della tiroide è, in tesi generale, identico in tutti gli animali. Si tratta, essenzialmente, di un' ipertrofia e di un' iperplasia, cui succede sia un' atrofia per esaurimento (cretinismo e mixoedema), sia un' involuzione, che si termina in un gozzo colloide o collo stadio di riposo (guarizione). L'atrofia per esaurimento non s'observa se non nei casi i più gravi d'iperplasia non compensata, mentre la fine ordinaria d'un iperplasia attiva è l'involuzione che porta al gozzo colloide.

Di tutte le modificazioni secondarie che si producono nel gozzo, la più frequente è, nell'uomo, la formazione di noduli adenomatosi. Il gozzo nodulare si osserva rarissimamente nei vertebrati inferiori. Si ammette che questi noduli provengono, in seguito ad un' ineguaglianza di sviluppo, da un tissuto della tiroide differenziato, durante gli ultimi stadi dell' ipertrofia compensatrice. I no-

duli han tendenza a seguire, salvo qualche eccezzione, lo stesso ciclo morfologico del tessuto non adenomatoso. Abbiamo prove numerose che queste neoformazioni adenomatose possono produrre tirossina, mentre queste prove non esistono per tutti i veri tumori.

L'iperplasia della tiroide (gozzo) è un fatto di compensazione, in relazione colla carenza relativa o assoluta dello iodio.

Diskussion und Mitteilungen.

Du goitre chez les animaux.

Prof. B. Huguenin, Berne.

Ayant été prié par les organisateurs de cette conférence d'exposer succintement les recherches entreprises dans mon laboratoire sur le goitre, et vu le peu de temps mis à ma disposition, je me contenterai d'expliquer, d'une part les projections que je vais faire défiler sur l'écran, d'autre part les pièces exposées dans une salle voisine.

D'après les corps thyroïdiens provenant d'animaux sains de différentes régions et ayant atteint la fin de leur développement, j'estime que la structure normale est caractérisée par des petites vésicules, sphériques, contenant une petite quantité de substance colloïde, renfermée dans des vésicules, dont le pourtour compte une vingtaine de cellules, lorsque la coupe est équatoriale. Dans ces thyroïdes-là le tissu conjonctif est rare, il est pauvre en cellules, et il contient de nombreux vaisseaux sanguins.

Les images décrites ci-dessus et qui ont été illustrées par la coupe d'un corps thyroïde de cervidé femelle ayant à peu près atteint la fin du développement et ayant succombé à la suite d'une entérite aiguë, survenue dès l'arrivée à Berne, ne se verront plus dans les projections suivantes: 1° Goitre d'un cerf mâle présentant des cavités irrégulières, presque pas de colloïde, avec épithélium cylindrique, formant des papilles plus ou moins hautes. 2° Goitre d'un chevreuil mâle, tiré dans la région sud du canton d'Argovie, où l'endémie goitreuse est très développée. La majeure partie des vésicules est remplie de colloïde et la paroi est tapissée d'un épithélium aplati; au milieu de cette lésion diffuse

il y a un petit adénome d'un quart de mm de diamètre avec vésicules sans colloïde et épithélium représenté surtout par les noyaux.

La projection suivante provient d'un goitre (de vache âgée de six ans) ayant un poids double de la normale. L'image de ce cas est celle que l'on rencontre le plus souvent chez les animaux de Berne. Je l'ai rencontrée non seulement chez les herbivores (bœufs, moutons, chèvres, chevaux) mais aussi chez les carnivores, (chiens, chats), voire chez les oiseaux (poules, canards, cygnes, paons, pigeons). Les vésicules sont grandes, au centre il y a de la substance colloïde, généralement toute l'étendue de la substance colloïde se colore d'une façon uniforme en rose. Cette dernière se colore aussi quelquefois en bleu dans sa totalité par l'hématoxyline, dans quelques cas particuliers le centre est coloré en bleu, tandis que dans la partie périphérique, la substance colloïde se colore en rose par l'éosine. Entre la substance colloïde et le tissu conjonctif, il y a une couche de plusieurs assises de cellules épithéliales, soit cubiques, soit polyèdriques, soit aplaties. La vascularisation est modérée.

A part cette forme de beaucoup la plus fréquente, on rencontre des champs pleins de cellules, donc sans substance colloïde et, à l'autre extrême, beaucoup de colloïde avec une seule couche de cellules cylindriques, cubiques ou aplaties. Il y a encore une forme intermédiaire à relever, c'est celle caractérisée par un grand nombre de cellules isolées dans la substance colloïde. Comme ces cellules présentent des degrés divers de nécrobiose portant soit sur le protoplasme soit sur le noyau, soit sur tous les deux à la fois, dans les cas les plus avancés la cellule est à peine reconnaissable, c'est tout au plus si l'on perçoit une espèce d'ombre.

Le goitre congénital existe aussi chez les animaux; je l'ai observé chez les chiens, les chats, les chevreaux, les agneaux. Dans tous les cas le goitre était une forme parenchymateuse sans vascularisation intense, les vésicules étaient de grandeur moyenne sans colloïde ou avec des traces seulement. Je citerai à ce propos le goitre d'un fœtus bovin, contenu dans la matrice, recueilli à l'abattoir; la durée de la gestation était de 7 mois, le corps thyroïde pesait 80 gr. Au point de vue histologique il s'agissait de vésicules sans colloïde, mais dont le champ entier rempli de cellules.

Le goitre congénital des porcelets ne m'est pas connu, par contre celui du cochon de lait fut souvent l'objet de mes recherches et de celles d'un élève (M a r t i); les images que l'on rencontre dans ces cas-là sont exessivement curieuses. L'épithélium est toujours

cubique, il délimite des cavités très irrégulières, dans lesquelles il y a des masses finement granuleuses ou de très petites quantités de substance colloïde colorée en rose par l'éosine. L'irrégularité est due à des vaisseaux sanguins capillaires dilatés au maximum. Ces vaisseaux sont tellement dilatés qu'ils refoulent l'épithélium dans la cavité. Les images chez les porcs plus âgés, mais qui, au point de vue biologique, sont encore jeunes vu la persistance des lignes épiphysaires, sont très différentes de celles des animaux très jeunes; nous trouvons quelquefois des porcs thyroïdes pesant quelques centaines de gr. avec très forte accumulation de substance colloïde et avec vascularisation modérée. Entre ces deux extrêmes, il y a toute une série d'intermédiaires avec épithélium plissé plus ou moins papillomateux.

J'ai fait étudier le corps thyroïde de chevaux ayant vécu à Rome, à Paris, à Lausanne, à Berne. La moyenne des poids était croissante d'une localité à l'autre d'après l'énumération ci-dessus. Ces recherches faites par Balsiger ont été confirmées par celles de Geiger sur les corps thyroïdes de la chèvre, dont ceux de Malaga étaient les plus légers, et ceux de l'Oberland bernois les plus lourds. Dans une série de recherches de même ordre sur la thyroïde des moutons, faites par Gschwend, nous avons trouvé les poids les plus élevés dans des pièces provenant de Styrie, tandis que les plus faibles s'observaient dans des pièces provenant d'animaux originaires de l'Allemagne du nord. Enfin Dolder a trouvé des divergences de poids tout à fait parallèles pour les thyroïdes de bovidés provenant de Paris, Lausanne et Berne.

Passons maintenant à l'étude du goitre chez les chiens. Ces animaux à Berne ont un corps thyroïde toujours modifié, lorsqu'on le soumet à l'analyse microscopique. La tuméfaction existe d'une façon notable déjà à la naissance, il arrive que la glande occupe tout l'espace compris entre l'os hyoïde et le sternum. Chez les chiens jeunes cette tuméfaction du corps thyroïde est très fréquement liée à une dilatation du cœur; il ne s'agit pas d'une répercussion d'origine mécanique, car la trachée n'est que très exceptionnellment comprimée et ceci seulement très peu de temps après la naissance; je ne l'ai jamais trouvé chez des sujets ayant plus de 3 mois.

Chez les chiens âgés le corps thyroïde est quelques fois plus petit que normalement; cet état d'involution sénile est caractérisé par des vésicules à épithélium mal conservé avec peu ou pas de colloïde, par une augmentation du tissu conjonctif, par de la calcification soit diffuse, soit sous forme de concrétions déjà per-

ceptibles à l'œil nu, par des dépôts de cholestérine. La calcification dans le corps thyroïde du chien commence déjà au cours de la première année; je possède une observation où la calcification était déjà existante chez un chien âgé de 3 mois. Cette calcification avait débuté dans des cellules épithéliales formant des champs pleins beaucoup plus grands que les follicules normaux et ayant subi de la nécrose. Nozcnic avait désigné sous le nom de strumoïde, l'état d'involution sénile des chiens, ayant auparavant été atteints de goitre.

Le goitre des chiens est aussi très intéressant quant à sa répercussion sur les germes aberrants. Il arrive que même ceux situés à l'intérieur du péricarde atteignent des dimensions considérables par exemple le volume d'une noix. Ces foyers de thyroïde sont excessivement fréquents; plus de 50% des chiens en présentent; sur le même animal on peut en compter jusqu'à 15; je les ai trouvés à tout endroit, de l'os hyoïde au péricarde, où ils siègent sur le péricarde pariétal, sur le péricarde des gros vaisseaux, voire même à l'intérieur du cœur au niveau du cône pulmonaire. L'histologie est la même dans le corps thyroïde proprement dit et dans les thyroïdes accessoires.

La question des adénomes mérite de retenir aussi notre attention, ils sont beaucoup plus rares chez les animaux que chez l'homme; sur 500 thyroïdes de porc je n'en ai pas vu un seul, sur 3000 autopsies de chats je n'en ai observé que 3; sur 200 organes de bovidés il n'y en avait qu'un cas; la proportion chez les chiens est plus grande, elle est de 1,5%; c'est chez les chevaux que le pourcentage est le plus fort, il est de 30% pour les chevaux de plus de 8 ans.

L'apparition des cancers est très différente d'un animal à l'autre; sur 200 autopsies de chevaux, je n'ai pas vu un seul cas de carcinome du corps thyroïde; il est probable que la rareté de cette lésion est une affaire de race; mais il ne faut pas oublier que les chevaux, du moins la majeure partie de ceux-ci, sont soit des animaux importés, soit des animaux élevés dans le Jura Bernois qui est connu, d'une façon générale, pour être une des parties de la Suisse où le goitre est très rare. Je n'en ai jamais vu chez les bovins, les ovins et chez les chèvres.

Deux animaux vivent dans l'intimité de l'homme, ce sont le chien et le chat. Ces deux animaux sont des carnassiers que l'homme transforme en omnivores. Sur 3000 autopsies de chats je n'ai vu qu'un seul cas de carcinome. Chez le chien il en est tout autrement; sur les 750 dernières autopsies de chiens, j'ai observé que

le 6% des chiens était atteint de carcinome du corps thyroïde. Le pourcentage monte à 26% pour les chiens ayant plus de 7 ans. Pour se faire une image vraiment exacte avec ce que l'on observe chez l'homme, il faut relever qu'une grande partie de nos sujets n'a pas succombé à une maladie, mais que cette grande partie a été sacrifiée pour des raisons qui n'ont rien à voir avec l'état de santé; pour plus de la moitié de notre matériel, on devrait établir la comparaison non avec la totalité du matériel des morgues des hôpitaux, mais seulement avec les autopsies faites de suppliciés ou de personnes ayant succombé à un accident.

J'ai déjà relevé cette grande fréquence du cancer du corps thyroïde des chiens goitreux, et à cette occasion j'avais relevé que le goitre est un état précancéreux (1918, société suisse pour la lutte contre le cancer), en me basant d'une part sur les différences de fréquence et d'intensité du goitre chez l'homme, habitant soit à Genève soit à Berne, et sur les différences de fréquence du cancer à Genève et à Berne, et en me basant d'autre part sur les différences d'intensité du goitre dans les diverses espèces animales, le chien étant atteint de formes beaucoup plus intenses de goitre que les autres animaux domestiques et sur les différences de fréquence du carcinome thyroïdien dans les différentes espèces animales; le chien étant très fréquemment atteint de tumeur maligne et les autres animaux tout spécialement le chat étant presque indemnes de néoplasmes malins du corps thyroïde. Les considérations précédentes montrent avec toute la clarté voulue que dans l'endémie goitreuse le facteur espèce joue un rôle de premier ordre.

Le carcinome du corps thyroïde du chien offre quelques particularités, ayant trait à la fréquence et à l'évolution, sur lesquelles je voudrais retenir votre attention; c'est premièrement le nombre relativement grand de cas dans lesquels la malignité est seulement relative en ce que la masse néoplasique envahit la lumière des vaisseaux sanguins ou plus exactemnt des veines sans faire de métasatases, en ce que les métastases ne se produisent jamais dans le squelette, en ce que qu'elles se développent fréquemment soit dans l'autre moitié soit dans les thyroïdes accessoires.

Je terminerai ma discussion par une petite remarque sur l'apparition de goitres au bout d'une péroide de quelque 25 jours de nourriture avitaminique et la disparition de ces goitres par une nourriture contenant des déchets de légumes frais. Le régime avitaminique consistait en bouillie de flocons d'avoine longtemps cuite et en pain noir. Dans une autre série le goitre est apparu après un régime constitué uniquement par du pain blanc.

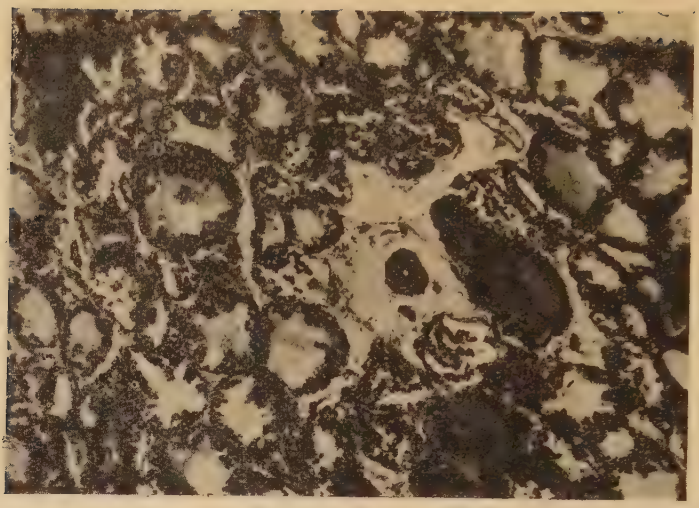
Fig. 1.

Goitre de chien, Foxterrier âgé de 5 mois; goitre diffus bilatéral; goitre aberrant au niveau de l'os hyoïde, plusieurs goitres aberrants autour de la partie intrapéricardique de l'aorte.

Fig. 2.

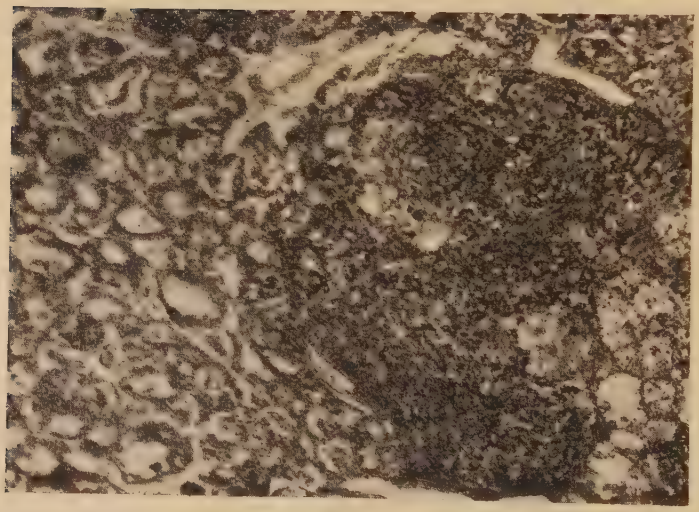
Thyroide normale de chat à gauche, en haut; goitres de chat avec adénomes ayant en partie subi une fonte en bas et à droite.

Fig. 3.

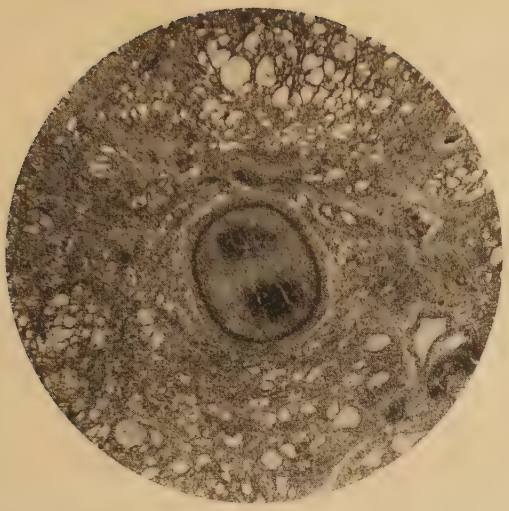


Goitre de bovidé, epithélium à plusieurs assises, colloïde.
Grossissement 80 fois.

Fig. 4.

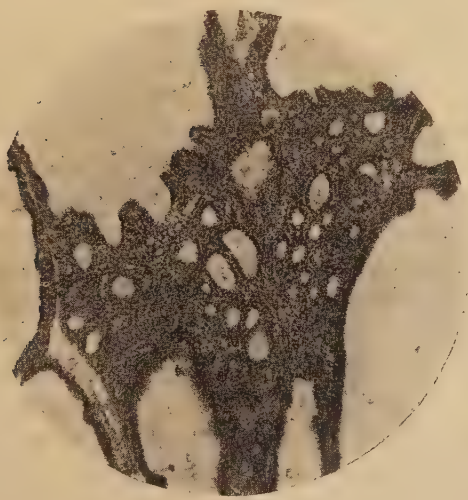


Goitre de chevreuil mâle avec adénome solide.
Grossissement 80 fois.



Goitre de chien en évolution senile avec calcification.
Grossissement 50 fois.

Fig. 6.



Goitre de vache avec grandes et petites vésicules, et avec papilles.
Grossissement environ 100 fois.

Der endemische Kropf der norddeutschen Tiefebene.

Von Dr. Ernst Feldmann, Assistent der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Danzig. (Prof. Dr. Klose.)

Herr Geheimrat Aschoff hat uns in seinem Referat die Lebenskurve des Kropfes gezeichnet und uns dabei die zeitliche Abhängigkeit der Morphologie von den verschiedenen individuellen Entwicklungsstadien geschildert. Ich möchte hier anknüpfen mit einer Bemerkung über ein anderes Abhängigkeitsverhältnis. Ich möchte der individuellen, zeitlichen Bedingtheit eine allgemeine, örtlich-geographische hinzufügen. Die geographisch bedingten Unterschiede in der Morphologie und Physiologie des endemischen Kropfes bilden ein äusserst wichtiges und bisher noch wenig berücksichtigtes Kapitel.

Im Rahmen einer Diskussionsbemerkung will ich Ihnen zu diesem Thema einen Beitrag liefern, indem ich die regionären Eigenarten des bei uns in Danzig durchaus nicht seltenen endemischen Kropfes der norddeutschen Tiefebene schildere, dessen morphologische und physiologische Abweichungen z. B. vom Schweizerkropf ganz augenfällig sind.

Unsere Kröpfe in Danzig sind ausnahmslos äusserst kolloidreich, sowohl die diffusen wie die knotigen Formen, und haben in einem grossen Prozentsatz hochaktive, zylindrische und proliferierende Epithelien. Der Kropf der Neugeborenen (Struma parenchymatosa neonatorem) kommt bei uns niemals vor; dazu ist unsere Endemie nicht stark genug. Der Kropf des Pubertätsalters ist die extrem kolloidreiche diffuse Struma mit lebhaften Epithelproliferationen. Die parenchymatöse Form des Pubertätskropfes, die u. a. zeitweise in Wien überwiegend auftrat, kommt bei uns überhaupt nicht vor. Gelegentlich beobachten wir die spontane oder auf Jodtherapie entstehende Struma diffusa colloides basedowificata. Aber dies gehört streng genommen nicht mehr in das Gebiet des endemischen Kropfes, sondern schon zum Morbus Basedow, und führt mich vom Thema ab. In späteren Lebensaltern herrschen auch bei uns die Knotenkröpfe vor, aber ausschliesslich ausgereifte, oft proliferierende Kolloidknoten und ihre Degenerationsformen. Parenchymatöse Knoten gehören zu den grössten Seltenheiten.

Weitere regionäre und mit der morphologischen Eigenart in engem Zusammenhang stehende Eigenschaften unserer norddeutschen Kröpfe sind einmal die ausgesprochene Häufigkeit der Hyperthyreosen beim echten endemischen Kropf, mit Ausnahme der Pubertätszeit, in der wir niemals hyperthyreote Strumen beobachten, und andererseits das vollständige Fehlen des Kretinismus. Herr Geheimrat Aschoff hat in seinem gedruckten Referat den echten Hyperthyreoidismus bei echtem endemischen Kropf für eine Ausnahme erklärt. Ich muss dem für unsere lokalen Verhältnisse widersprechen und sehe auch darin einen Beitrag für den regionär unterschiedlichen Charakter der Kropfendemien.

Ein weiterer Zug unserer norddeutschen Kröpfe, der ebenfalls aufs engste mit ihrer Morphologie zusammenhängt, ist ihre Jodempfindlichkeit. Wir sehen sehr häufig bei Erwachsenen nach Jodmedikation echten Morbus Basedow e therapia Jodi auftreten, sodass wir für unsere Gegend die Jodbehandlung bei Erwachsenen aufs strengste ablehnen.

Die Jodmangeltheorie kann uns, die wir in Meeresnähe in einer jodangereicherten Umwelt mit einem nach v. Fellenberg hohen biologischen Jodniveau leben, nicht das häufige Auftreten unseres endemischen Kropfes erklären. Auch eine erhöhte Kalkzufuhr lässt sich nicht anschuldigen, denn wir besitzen ein Trinkwasser von durchaus mittlerem Härtegrad.

Um nicht missverstanden zu werden, möchte ich meinen Hinweis auf die geographische Eigenart des norddeutschen speziell in Danzig beobachteten endemischen Kropfes nicht schliessen, ohne ausdrücklich zu betonen, dass auch unser endemischer Kropf trotz aller regionären Eigenarten sich durchaus der allgemeingültigen Lebenskurve einordnet. Der geographisch wechselnde Typus des endemischen Kropfes ist aber ein deutlicher Hinweis dafür, einen wie grossen Einfluss ortsgebundene, exogene Faktoren auf Entstehung und Gestaltung des Kropfes haben.

Ich zeige Ihnen nun noch einige Präparate im Lichtbild.

1. Hier sehen Sie den ausschliesslich vorkommenden Typus unseres Pubertätskropfes. Grosse, kolloidstrotzende Follikel von 1—2 mm Durchmesser.

2. Das mikroskopische Bild einer solchen Pubertätsstruma zeigt überall in gleichmässiger Verteilung Vegetationsknospen mit Polsterbildungen und reichliche Neubildung von Tochterfollikeln.

3. Wie lebhaft die Proliferation des Epithels auch nach vollendeter Pubertät sein kann, zeigt ein Bild, aus der diffusen Struma eines 26jährigen Mädchens, mit Hyperthyreose. Ich betone

ausdrücklich: Es gehört bei uns in Danzig dieser häufige Befund zum typischen Bild des endemischen Kropfes und hat mit Basedowifizierung und Morbus Basedow nichts zu tun.

4. Im Gegensatz dazu und um die Unterschiede hervorzuheben, zeige ich jetzt eine echte basedowifizierte diffuse Kolloidstruma, wie wir sie mitunter spontan oder nach Jodmedikation beobachten; hell sind die noch kolloidhaltigen Partien, dunkel die bereits basedowifizierten Herde.

5. Das zugehörige histologische Bild zeigt das Gleiche: Fleckweises Auftreten von kolloidlosem Basedowgewebe in einer grossfollikulären Kolloidstruma.

6. Hier ein typischer Kolloidknotenkropf. Auch in den Knoten beobachten wir häufig jene Aktivität der Epithelien, die sich durch Zylinderzellen und starke Proliferationen äussert, verbunden mit den klinischen Zeichen erhöhter Schilddrüsenfunktion.

7. Ein anderer Knotenkropf. Unsere Knoten, — auch die grösseren — haben stets nur eine ganz zarte Kapsel; dieser Umstand erleichtert ihre funktionelle Wirkung im Sinne der Hyperfunktion.

8. Ein Kolloidknoten mit cystisch erweitertern Follikeln und schon makroskopisch sichtbaren interfollikulären, papillären Wucherungen.

9. Hier der entsprechende mikroskopische Schnitt. Eine Struma nodosa colloid. papillaris. (nach der Wegelinschen Nomenklatur.)

10. Ein Kolloidknoten im Stadium der Degeneration mit einer grossen Erweichungscyste; der flüssige Inhalt ist herausgelaufen.

Ich schliesse hiermit und möchte als zusammenfassende Charakteristik hervorheben, dass unseren Kröpfen eine grosse Aktivität innewohnt. Wir haben lebhafte Produktion von Kolloid mit starker Anschoppung und gleichzeitig reichlicher Abgabe an den Organismus. Dieser funktionellen Aktivität gehen lebhafte Zellproliferationen der Follikelepithelien parallel. Die Knotenkröpfe verhalten sich in dieser Hinsicht ebenso wie die diffusen Strumen.

Bemerkungen

zur pathologischen Anatomie der endemischen Kröpfe unter besondrer Berücksichtigung der norwegischen Endemien [1]).

Von Johan Holst, Oslo (Norwegen).

In den Berichten dieser Konferenz wie überhaupt in der Literatur erhält man den Eindruck, als trete der endemische Kropf seinem Wesen nach über die ganze Welt hin in derselben Weise auf. Aber es scheint doch, als ob durch besondere äussere Verhältnisse in den jeweiligen Ländern, je dem betreffenden Lande eigentümliche, mehr oder weniger kennzeichnende Eigenschaften der Endemien und Kröpfe entwickelt werden könnten.

Mir ist dies vor allem beim Vergleich der norwegischen Kröpfe mit den mitteleuropäischen Gebirgskröpfen aufgefallen. Was die in Frage kommenden äussern Verhältnisse betrifft, so unterscheidet sich Norwegen von den mitteleuropäischen Ländern besonders in folgender Beziehung:

1. Obwohl auch in Norwegen die Küstenlinie als kropffrei anzusehen ist, liegen doch unsre Endemien viel näher dem Meere, und unsre Bevölkerung benutzt zu ihrer Ernährung mehr von den jodreichen Meeresfischen als die Bevölkerung der mitteleuropäischen Länder.

2. Unsre Endemien finden sich zum grossen Teil in der Ebene.

Diejenigen Eigenschaften unsrer Endemien, die annehmbarerweise von den obengenannten äusseren Verhältnissen abhängig sind, bestehen in der Intensität der Endemien, in der Funktion und der anatomischen Struktur der Kröpfe.

1. Unsre Endemien sind viel weniger intensiv als die mitteleuropäischen. Im Vergleich z. B. zu den schweizerischen sind sie manchenorts geradezu als rudimentär zu bezeichnen. Der Gedanke liegt nahe, dass der Grund dieses milden Verlaufs unsrer Endemien in der, im Verhältnis zu den mitieleuropäischen Völkern, jodreicheren Ernährung unseres Volkes liegt. Diese Annahme wird auch durch die Untersuchungen von Nicolaysen und Lunde bestätigt, denen zufolge in den untersuchten Endemien unseres Landes allerdings auch ein gewisser Jodmangel herrscht, doch bei weitem nicht so stark wie in den schweizerischen Endemien.

[1]) Es werden auch einige endemiologische und funktionelle Verhältnisse, die für das Verständnis besondrer Züge der pathologischen Anatomie unsrer Strumen notwendig sind, besprochen werden.

2. In der Mehrzahl tritt keine Funktionsstörung unsrer Kröpfe auf. Sind Funktionsänderungen zu beobachten, handelt es sich in den allermeisten Fällen um eine Hyperfunktion, die sich in einigen Gegenden in ausgeprägter Weise geltend macht. So zeigten von 489 im städtischen Krankenhaus zu Drammen operierten Kröpfen 45 klinische Thyreotoxikosensymptome. Hierzu kommt, dass ich in den letzten 5 Jahren durch Grundumsatzuntersuchungen nachgewiesen habe, dass in Norwegen nicht ganz selten eine latente Thyreotoxikose der Kropfträger besteht. (Ueber latente Thyreotoxikose siehe das Kapitel über Pathologische Physiologie der Strumen in diesem Bericht.)

Kretinismus kommt in Norwegen in den ausgeprägten Formen, die man z. B. in der Schweiz sieht (Vollkretinen auf «Pflanzenstadium») überhaupt nicht vor. Leichtere Formen des Kretinismus sieht man zwar, doch nur sehr selten. Auch die hypothyreoten Strumen sind bei uns eine grosse Seltenheit. Ganz vereinzelte Fälle von angeborener «Athyreosis», die durch Thyreoidinbehandlung beinflussbar waren, sind in einigen unsrer Kropfgegenden beobachtet worden.

Ich habe früher den Gedanken ausgesprochen (Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 6), dass die Fälle klinischer und latenter Thyreotoxikose in unsern Endemien zustandegekommen seien, weil den betreffenden Personen zu viel Jod zugeführt worden sei. Ob dies richtig ist, lässt sich noch nicht sagen. Der Nachweis von Lunde, dass man in Kropfgegenden einige Personen mit sehr hoher Jodausscheidung durch die Nieren finden kann — und diese Personen sind immer Fischesser gewesen — könnte vielleicht in derselben Weise gedeutet werden. Auf der andern Seite habe ich selbst 6 Fälle hyperthyreoter, endemischer Knotenstrumen (toxischer Adenome) beobachtet, deren thyreotoxische Symptome durch stärkere Jodzufuhr gebessert wurden. In diesen Fällen liesse sich wohl kaum annehmen, dass die thyreotoxischen Symptome ursprünglich durch Jod hervorgerufen worden seien.

Alle Fälle sekundärer Thyreotoxikose (sekundärem Basedow) können also kaum durch Jodzufuhr erklärt werden.

3. Anatomisch können wir in norwegischen Endemien alle die gewöhnlichen Kropfformen antreffen, unter denen aber einige besonders vorherrschend sind. Unter den diffusen Strumen findet man die diffusen Kolloidkröpfe viel häufiger als die diffusen parenchymatösen Kröpfe, und unter den knotigen Formen überwiegen die kolloiden Knoten. Kolloidknotenstrumen bilden überhaupt die

häufigste Kropfform unter den Erwachsenen Norwegens. Neugeborenenstrumen sehen wir bei uns selten, und dass in Norwegen jemals ein Todesfall durch Neugeborenenstruma veranlasst worden sei, ist mir nicht bekannt.

Soweit ich ersehen kann, erinnert dieser Kolloidreichtum unsrer Strumen stark an die soeben von Feldmann beschriebenen Danziger-Strumen. Es scheint mir nahe zu liegen, auch diesen Kolloidreichtum auf den weniger ausgeprägten Jodmangel unsrer Endemiegegenden zu beziehen. Man weiss ja, besonders von den präoperativ (nach Plummer) jodbehandelten primären toxischen Strumen («genuinen Basedowstrumen») her, dass ein parenchymatöser Kropf durch Jodzufuhr kolloidreicher werden kann.

Während eines Aufenthaltes in Freiburg i. B. legte mir Herr Professor Aschoff mit grosser Liebenswürdigkeit die von ihm und seinen Schülern gemachten Untersuchungen über Knotenbildung in Strumen vor. Später habe ich auf Grundlage dieses für mich ausserordentlich anregenden Unterrichts die Untersuchung dieser Knotenbildung auch in norwegischen diffusen Kolloidstrumen aufgenommen. Hierbei habe ich gefunden, dass sich die kolloiden Knoten aus den Einbuchtungen in den Alveolen des proliferierenden Kolloidkropfes stufenweise entwickeln können.

Die folgenden Mikrophotogramme zeigen, wie diese Entwicklung vor sich geht.

Abbildung I zeigt die Schnittfläche eines diffusen, proliferierenden Kolloidkropfes einer 20jährgen Kranken aus einer Kropfgegend.

Abbildung II ist das mikroskopische Uebersichtsbild desselben Kropfes. In den etwas vergrösserten Alveolen sieht man an mehreren Stellen halbkugelförmige Einbuchtungen. Unmittelbar aus diesen Einbuchtungen können sich nun die Knoten nach dem untenstehenden Schema, Abb. III, entwickeln.

Die Einbuchtungen vergrössern sich immer mehr; von halbkugelig (Abb. III a, b) werden sie kugelig (Abb. III c) und füllen zuletzt die Alveole aus. Darauf schmilzt die Oberfläche der Einbuchtung mit der Wand der Alveole zusammen (Abb. III d) und der erste fertige, mikroskopische Knoten ensteht. Der Gang der Entwicklung geht ohne weiteres aus den Mikrophotogrammen der Abbildungen IV bis IX hervor.

Es muss jetzt und zwar besonders nach den Untersuchungen der Aschoff'schen Schule als bewiesen angesehen werden, dass die Adenomknoten echte Geschwülste sind. Anderseits fasst niemand die diffusen Kolloidstrumen als Geschwülste auf. Es ist von

Interesse, dass wir in den hier abgebildeten Präparaten die Entwicklung eines nicht geschwulstartigen Gewebes in eine Geschwulst, Stufe für Stufe verfolgen können. Noch erhöhtes Interesse erhält dieser Umstand durch die von Wegelin in seinem Bericht betonte Tatsache, dass sich Karzinome viel häufiger in Kropfknoten als in diffusem Kropfgewebe oder in normalem Schilddrüsengewebe entwickeln.

Wie gesagt, gesellen sich zu unsern endemischen Kröpfen nicht ganz selten sekundäre toxische Symptome — sekundäre «Basedowsymptome». In den allermeisten Fällen sind es die Knoten — die Adenomknoten —, die für die Erscheinungen verantwortlich sind. Diese Fälle sogenannter «basedowifizierter» endemischer Kröpfe stellen also bei uns nichts anderes dar, als was die Amerikaner mit einem bessern Ausdruck als «toxische Adenome» bezeichnen. Ich habe bei unsern toxischen Adenomen oder — wenn man will — «basedowifizierten» Adenomknoten kein einheitliches histologisches Bild nachweisen können. Es finden sich dort sowohl kolloide wie parenchymatöse Knoten. Allerdings sind in diesen Fällen immer Papillen mit Zylinderepithel in den kolloiden Knoten zu sehen. Nicht selten sind unsre toxischen Knoten zystisch, einige von ihnen zeigen geradezu das Bild eines Cystadenoma papilliferans.

Die toxischen Symptome in den «basedowifizierten» Knotenkröpfen unsrer Endemien treten in sehr schwankender Weise, von den allerleichtesten bis zu den allerschwersten auf. Ich habe Grundumsatzsteigerung bis zu 190% des Normalen und das klinische Bild eines «Vollbasedows» — auch mit Exophthalmus — gesehen. Die Bezeichnung «toxic non exophathalmic goitre» trifft also für unsre toxischen Adenome nicht zu.

Dass die die toxischen Symptome — die «Basedowsymptome» — verursachenden Produkte in diesen Fällen von den Adenomknoten erzeugt werden, davon kann man sich, wie in dem folgenden Beispiel zu sehen ist, überzeugen.

An einer Kranken (Frl. M. H., 18 J.) aus Kropfgegend (Hamar) mit mittelschwerer sekundärer Thyreotoxikose — Grundumsatz 155% des Normalen, d. h. um 55% gesteigert — wurden zwei scharfumschriebene wallnussgrosse Adenomknoten enukleiert. Es wurden nur diese beiden Adenomknoten, sonst nichts vom Schilddrüsengewebe entfernt.

Die Wirkung der Operation zeigt sich am besten in der Grundumsatzkurve (Abb. X). Der Grundumsatz fiel im Laufe von 11 Tagen bis auf 13% unter den Normalwert, und die Kranke wurde

symptomenfrei. Danach stieg er wieder langsam (im Laufe eines Jahres) bis zum Normalen heran. Das getrocknete Parenchym der entfernten Adenomknoten erwies sich im Kaulquappenversuch als besonders wirksam.

Es scheint mir von bedeutendem prinzipiellem Interesse zu sein, dass in diesen Fällen die Produkte, die die Thyreotoxikose verursachen, von Adenomknoten, also von Geschwülsten geliefert werden: Geschwülste werden als Wachtumsexzesse von autonomem Charakter gekennzeichnet. Die Funktion eines toxischen Adenoms kann als ein Funktionsexzess autonomen Charakters bezeichnet werden. Denn es lässt sich kein Bedürfnis des Organismus für die Hyperfunktion nachweisen. Die Hyperfunktion ist keine physiologische Reaktion, ist in keiner Hinsicht kompensatorisch. So lange die Kranke die hyperfunktionierenden Adenomknoten trägt, ist sie krank. Mit der Entfernung dieser Knoten wird sie gesund. Handelte es sich um eine kompensatorische Hyperfunktion, müsste es umgekehrt sein.

Mir scheint darum viel dafür zu sprechen, dass die ungeregelte Ueberfunktion der toxischen Adenomknoten eine Eigenschaft ist, welche diese Gebilde qua Geschwülste haben.

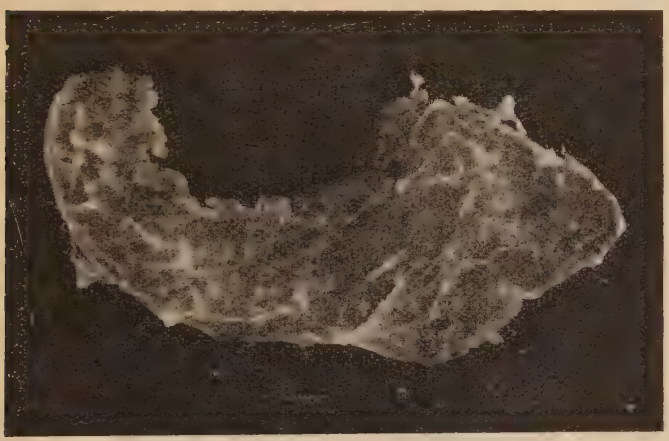


Abbildung I.

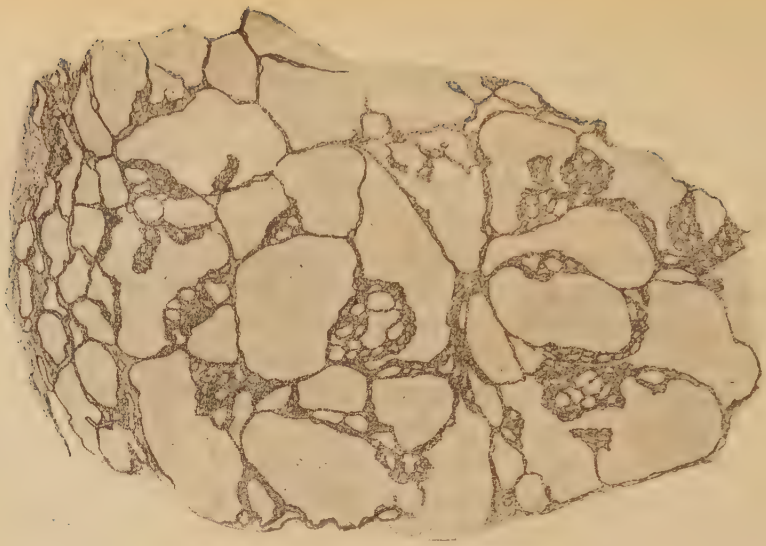


Abbildung II.

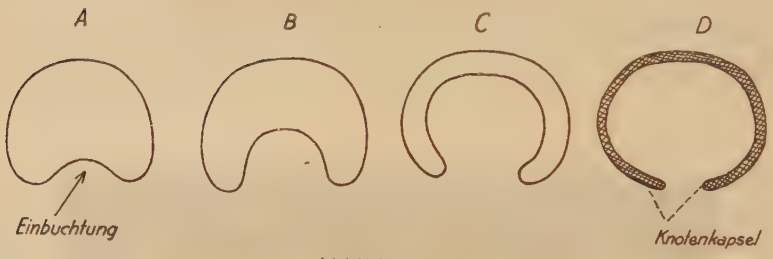


Abbildung III.

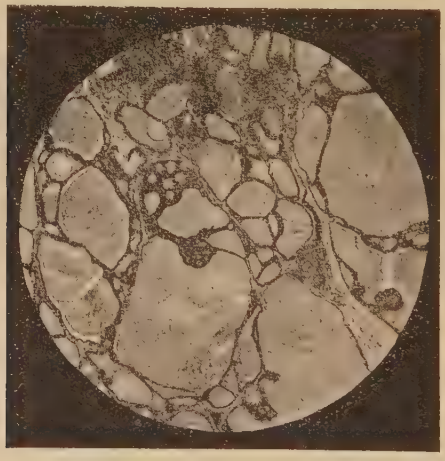
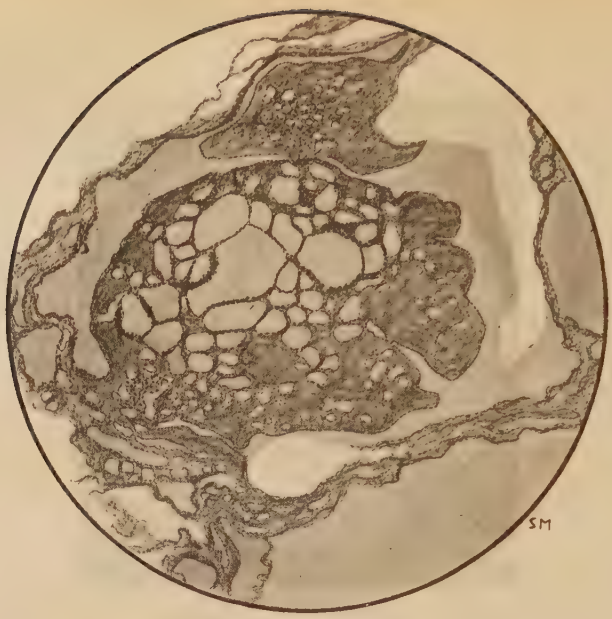


Abbildung IV.

Abbildung V.

Abbildung VI.



Abbi'dung VII.

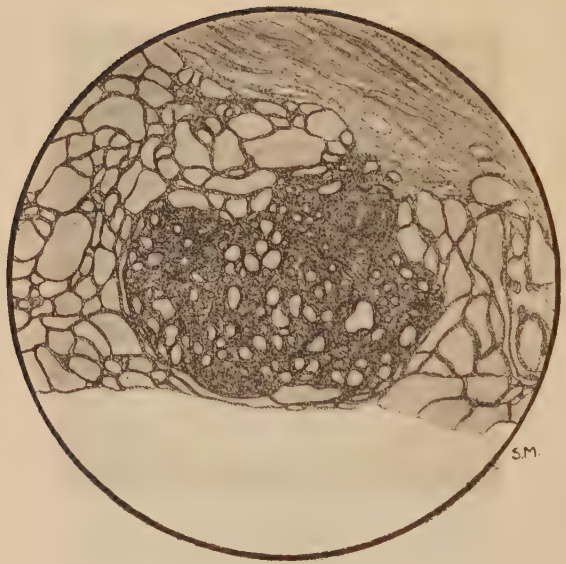


Abbildung VIII.

Abbildung IX.

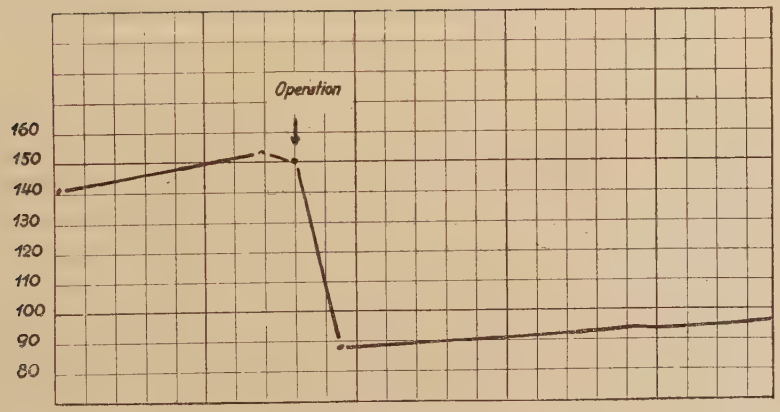


Abbildung X.

Discussion
à propos des rapports sur l'Anatomie pathologique.

Par M. G. Roussy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Je remercie la «Commission Suisse du Goitre» de l'honneur qu'elle m'a fait en m'invitant à participer à ses travaux.

Je la félicite d'avoir pris l'initiative de réunir cette Première Conférence Internationale sur le Goitre dans ce pays, où les observations mémorables de Jacques et Auguste Reverdin et de Th. Kocher ont été le point de départ de toutes les recherches modernes sur la physiopathologie du corps thyroïde.

Les rapports très documentés de MM. Aschoff, Wegelin et Marine ont abordé le problème du goitre, non seulement du point de vue morphologique, mais aussi du point de vue biologique, et notre Président M. Carrière, dans son allocution d'ouverture, a justement souligné la nécessité d'étudier ce problème du point de vue biologique général.

Je ferai de même dans mon argumentation, et tout en restant sur le terrain morphologique, je ferai quelques incursions dans les domaines de la physiologie pathologique et de l'étiologie du goitre.

Il y a plusieurs années, en 1912 (Presse médicale 1912. — No. 76, 18 septembre), dans un article intitulé «Quelle place occupent les goitres dans la pathologie du corps thyroïde?», je montrais les difficultés qu'il y avait à définir les goitres et à en préciser les limites dans le cadre des maladies thyroïdiennes; ceci en raison des diversités anatomo-cliniques des affections groupées sous le nom générique de goitre, et aussi de l'ignorance de leur pathogénie.

La lecture des rapports présentés à cette Conférence montre que, depuis cette époque, de réels progrès ont été accomplis. Tous les auteurs s'accordent aujourd'hui pour admettre qu'il existe plusieurs grands types de goitres, bien individualisés, et dont il convient de préciser les limites.

Mais certaines divergences persistent encore entre les auteurs qui s'occupent plus particulièrement de cette question. Elles tiennent non seulement au fait que la cause première de la plupart des goitres nous échappe encore, mais encore à la diversité de la terminologie employée, en matière d'affections thyroïdiennes,

par les cliniciens et les anatomo-pathologistes des différents pays d'Europe et d'Amérique.

J'estime donc que la Conférence réunie aujourd'hui ferait œuvre utile en essayant d'uniformiser, si possible, les termes employés pour désigner les différentes catégories de goitres.

Le terme de goitre ou de strume (struma, Kropf, goiter ou gozzo) sert à désigner une lésion particulière et spéciale du corps thyroïde; consacré par l'usage, ce terme vague et imprécis mérite d'être conservé à condition que le sens en soit bien défini.

Par goitre on comprend une lésion de la glande thyroïde à évolution chronique du type hyperplasique, et qui de ce fait, se distingue des lésions inflammatoires thyroïdiennes, thyroïdites aigues ou chroniques, banales ou spécifiques. Il s'agit bien d'une hyperplasie et non d'une hypertrophie simple. Depuis Virchow et Recklinhausen, Lancereaux, Cornil et Ranvier, Chantemesse et Podwyssotsky, l'expression d'hyperplasie s'applique en effet à des altérations tissulaires dont l'augmentation de nombre est le caractère fondamental; alors que le terme d'hypertrophie comporte essentiellement l'idée d'une augmentation de volume.

Il peut donc exister des hypertrophies avec ou sans hyperplasie; dans le goitre c'est cette dernière qui est la lésion essentielle et dominante.

La question du goitre se complique, par ailleurs, du fait de la présence, dans le corps thyroïde goitreux de néoformations auxquelles on donne le nom d'adénome.

Cette expression révèle immédiatement l'idée de tumeur, puisque l'adénome, pour les classiques, est le type de la tumeur bénigne du système glandulaire. Or, ici encore les conceptions et les doctrines des biologistes et des morphologistes varient et l'on a peine à s'entendre sur les limites du cadre des tumeurs bénignes.

Si certaines d'entre elles sont liées incontestablement à des malformations congénitales, d'autres, telles que les condylomes, les papillomes, les adénomes des cirrhoses du foie, s'apparentent de très près aux réactions inflammatoires, dont elles relèvent directement ou indirectement.

D'autres enfin sont déjà des tumeurs malignes, des cancers à l'état latent; il en est ainsi par exemple de certaines tumeurs dites bénignes du sein, ou encore de certains ulcères de l'estomac.

De plus, on peut observer dans les glandes comme le foie, l'hypophyse ou la thyroïde, entre les néoformations tumorales vraies du type adénome et les réactions inflammatoires du type

hyperplasie, des états intermédiares qui sont les hyperplasies nodulaires (ou hyperplasies adénomateuses). La distinction entre ces différents états, à l'œil nu, comme au microscope, est souvent impossible à faire.

C'est ce qui se passe notamment pour les goitres que certains classent dans le cadre des tumeurs bénignes du corps thyroïde, et d'autres dans celui des réactions hyperplasiques. Il suffit de parcourir les articles des Traités classiques parus dans les différents pays pour se rendre compte de cette diversité de conception et de doctrine.

Je crois qu'il est facile de trouver un terrain d'entente, si l'on envisage la question d'un point de vue très général, en considérant les goitres comme étant l'expression d'une hyperplasie thyroïdienne qui sera tantot diffuse, tantot nodulaire; cette dernière forme pouvant être uni ou multinodulaire. Peut-être cette différence d'aspect morphologique est-elle réglée par le mode de réaction du stroma conjonctif et dépend-elle du mode d'action de l'agent causal; la forme parenchymateuse ou diffuse répondant aux injures brutales et massives, la forme nodulaire et circonscrite aux réactions plus discrètes, mais plus prolongées.

Ces différents aspects se retrouveront dans les différentes variétés de goitres: 1° Dans les goitres simples endémiques ou sporadiques (avec ou sans crétinisme), qui seront du type colloïde ou parenchymateux; 2° Dans les goitres basedowiens, basedow type et goitre basedowifié.

* * *

J'arrive maintenant à la question des goitres malins ou cancers thyroïdiens qui a fait l'objet du rapport de M. Wegelin et au sujet duquel je voudrais faire quelques remarques.

Ici encore, il me faut revenir sur la question de terminologie, puisque pour les tumeurs, thyroïdiennes ou autres, encore plus que pour les goitres simples, le sens donné aux termes varie suivant les pays et les langues.

Qu'il soit bien entendu, tout d'abord, que l'expression de carcinome utilisée par nos collègues de langue allemande sert à désigner pour nous une variété de tumeurs épithéliales: les épithéliomas infiltrés ou atypiques.

Ceci dit, la classification que j'adopterai pour les cancers thyroïdiens est un peu différente de celle de M. Wegelin; la voici:

a) Cancers épithéliaux ou épithéliomas: Type acineux; type trabéculaire (à cellules claires et foncées); type infiltré (carcinome); type malpighien (Herrenschmidt).

b) Cancers conjonctifs ou sarcomes, qui comprennent toutes les tumeurs mésenchymateuses, en particulier celles dérivées du système endothélio-vasculaire que MM. Wegelin et de Quervain décrivent sous le nom d'endothéliomes.

J'avoue que je suis très sceptique sur la réalité des endothéliomes, en tant que tumeurs dérivées des endothéliums vasculaires. Je n'ai jamais vu, personnellement, de tumeur de ce type, et cette opinion est d'ailleurs partagée par la plupart de mes collègues français, en particulier par Masson (de Strasbourg).

Mais je ne veux pas ouvrir ici une discussion sur les endothéliomes qui d'ailleurs ne peut se faire que le microscope en main et qui nous entrainerait hors de notre sujet.

* * *

Je passe enfin, et pour terminer, à la question de l'origine et de la nature du goitre endémique, qui vient d'être abordée par quelques-uns des rapporteurs, et qui sera plus spécialement traitée dans les séances de demain.

Si l'origine hydrique du goitre endémique parait de plus en plus évidente, et le rôle de l'iode de plus en plus important, je ne pense pas que celui-ci résume toute la pathogénie des goitres endémiques. Et les arguments que l'on trouve dans certains des rapports, comme dans celui de M. Galli-Valerio sont assez impressionnants à cet égard.

On ne peut donc pas considérer le goitre endémique comme une maladie «par carence».

De nombreux faits d'observation cliniques, comme l'existence de goitre dans des régions maritimes, s'opposent à cette manière de voir.

D'autres, d'ordre expérimental, méritent d'être rappelés ici. Ce sont les recherches de Répin (de l'Institut Pasteur, à Paris) mort durant la guerre et auxquelles j'ai été personnellement mêlé en 1910 et 1911.

Répin fit boire à des rats une eau de la Maurienne nettement strumigène; ceux qui absorbaient l'eau naturelle présentèrent tous des goitres. Certains burent la même eau, mais portée à 100° pendant quelques minutes; le goitre était encore manifeste, mais moins volumineux que celui des animaux qui avaient ingéré de l'eau non bouillie. Une troisième série fut alimentée à Paris avec de l'eau goitrigène venue de Savoie et sur laquelle on maintenait le vide pneumatique pendant plusieurs heures, de manière à extraire la

totalité des gaz et à provoquer, par suite du départ de l'air, une abondante précipitation des sels calcaires. Ces animaux sont restés indemnes. Il en fut de même d'animaux qui buvaient de l'eau dans laquelle la précipitation des sels calcaires était obtenue au moyen de l'addition de soude caustique, neutralisée ensuite par de l'acide chlorydrique. A noter que l'ébulition n'a pas suffi à rendre l'eau inoffensive; cela tient pour Répin à ce que l'eau employée, particulièrement active, titrait 120° hydrotymétrique et renfermait CO^2 libre. Dans ces conditions, une courte ébullition ne précipitait qu'une fraction des sels dissous. Répin m'avait prié de faire l'examen histologique de ces goitres expérimentaux et j'ai pu constater que les lésions microscopiques reproduisaient bien celles des goitres, surtout pour ceux obtenus avec de l'eau strumigène non chauffée. Avec de l'eau chauffée à 100° les altérations sont beaucoup moins prononcées, mais elles existent néammoins. Sur les coupes, on note l'irrégularité des acini thyroïdiens dont la plupart sont augmentés de volume, quelques-uns présentant même sur leur paroi une ébauche de végétation.

Les vaisseaux sont plutôt dilatés, le stroma de la glande à peine visible est représenté par du tissu conjonctif jeune, très pauvre en fibres collagènes. A remarquer le peu de richesse de ces goitres en substance colloïde. Beaucoup d'acini sont vides, d'autres renferment de la colloïde, sous forme de petits boules ou de flaques homogènes, ou bien sous la forme d'une substance granuleuse amorphe prenant fort mal les colorants, aspect certainement dû à un vice de fixation.

Ces expériences montrent donc que la substance goitrigène résiste à une température de 100° et ne disparait que dans la mesure où la précipitation des sels dissous dans l'eau est réalisée par un procédé quelconque. Si l'on admet, avec Répin, que cette substance doit être cherchée en dehors des carbonates et sulfates de chaux et de magnésie, il est possible d'expliquer la désactivation de l'eau par l'entrainement de quelque composé se comportant à la manière d'un colloïde, ou encore par l'occlusion d'un gaz.

Quoiqu'on pense de la théorie physico-chimique ou colloïdale des goitres à laquelle, pour ma part, je me rallierai volontiers, les exprériences que je viens de rappeler s'opposent à la théorie du goitre « maladie par carence », puisque des modifications d'ordre physico-chimique apportées aux eaux goitrigènes, et sans qu'il soit touché à la composition en iode, amènent des résultats différents chez les animaux en expérience.

En terme de conclusions, il ressort, à mon sens, des rapports présentés à notre Conférence que les goitres essentiellement polymorphes dans leurs expressions morphologiques, ne relèvent pas d'une cause unique, mais bien de causes multiples. Les effets de divers agents goitrigènes, physiques, chimiques et peut-être même animés, déterminent donc des altérations parenchymateuses et interstitielles sensiblement de même nature et qui aboutissent en fin de compte aux hyperplasies thyroïdiennes, c'est à dire aux goitres.

Pathologie des glandes thyroïdes transplantées.

Par H. Cristiani, Professeur à l'Université de Genève, et Mme A. Cristiani.

Les essais de transplantation de tissu thyroïdien que nous avons entrepris dès 1892 nous avaient permis d'établir sur la base d'un grand nombre d'expériences, qu'il était possible d'obtenir, au moyen de la greffe, des organes thyroïdiens permanents dont la structure était identique sous tous les rapports à celle de la glande normale. Les glandes néothyroïdes ainsi obtenues suivaient les vicissitudes de l'organisme dans lequel elles étaient transplantées ; elles pouvaient garder le volume primitif du greffon ou subir une hypertrophie ou une atrophie en rapport avec les exigences de l'organisme dont elles faisaient désormais partie.

Ces nouveaux organes étaient permanents, c'est-à-dire qu'ils pouvaient persister pendant toute la vie normale de l'hôte. En outre, cette faculté de reprise n'était pas une prérogative des autogreffes, mais elle s'étendait aussi aux homogreffes : lorsqu'il s'agissait par exemple chez les rats blancs, de greffes entre frères, il n'y avait pas, ou presque pas de différence avec les résultats fournis par les autogreffes.

Ayant maintenant poussé plus loin cette étude, nous l'avons étendue à la pathologie des greffes, et il nous a paru intéressant de présenter à la Conférence internationale du goitre le résumé de nos études sur les maladies des glandes néothyroïdes, et notamment sur le sort des autogreffes et des homogreffes, dans le cas de goitre chez le donneur ou chez le porteur.

Les expériences dont il est question ici consistaient à croiser des parcelles de glande thyroïde entre animaux de la même espèce,

dans la règle entre frères, étant entendu que les animaux gardaient toujours à sa place une partie de leur glande, en général la moitié. Dans cette étude nous avons dû envisager plusieurs possibilités.

1. Greffes faites d'un animal, normal au point de vue thyroïdien, sur un autre animal présentant les mêmes conditions.

2. Greffes faites entre deux animaux goitreux et éventuellement avec des goitres de structure différente.

3. Greffes d'un animal goitreux à un animal normal et vice-versa.

4. Greffe entre deux animaux dont l'un (le donneur ou le porteur) serait devenu plus tard goitreux.

Nous avons profité d'endémies expérimentales de goitre provoquées parmi nos animaux d'expérience (rats blancs et rats blancs et noir), pour pousser nos recherches aussi loin qu'il nous a été possible ; le matériel que nous avons ainsi constitué est très abondant, mais nous n'avons pas encore pu l'élaborer en totalité. Pour obtenir les résultats les plus étendus et les plus sûrs, non seulement il fallait disposer d'un grand nombre d'animaux, mais il était aussi nécessaire de pousser très loin le contrôle histologique. Nous avions commencé par débiter toutes nos pièces en série, non seulement pour les greffes mais aussi pour la glande restée en place ; mais plus tard, vu le nombre très grand d'expériences, nous avons dû nous borner à un travail plus limité. Les pièces que nous vous présentons compléteront, au moins partiellement, la concision du texte.

Voici le résultat sommaire de nos observations.

1. Les greffes de parcelles de glande thyroïde pratiquées entre rats apparemment normaux donnent, dans la règle, des néothyroïdes complètement normales. Ces transplatations, faites d'après notre méthode, sur organes transparents (oreilles du rat blanc), permettent un contrôle continu de l'évolution macroscopique du tissu greffé (qu'on peut aussi étudier à la loupe), et il est possible notamment de surveiller pendant la vie le degré de vascularisation de la greffe par l'état d'hypertrophie progressive des vaisseaux de l'oreille déjà normalement très apparents.

2. Les greffes thyroïdiennes pratiquées entre rats goitreux aboutissent à la formation de nouvelles glandes à structure d'emblée goitreuse. Ces greffes ont une tendance très grande à l'hypertrophie. Selon le stade de reconstitution de ces greffes, on peut observer quelques différences de détail dans leur structure (comme d'ailleurs cela s'observe dans les goitres eux-mêmes), mais en règle générale on obtient de cette manière des greffes dont la

structure est analogue, sinon toujours identique, à celle des tissus transplantés.

3. Greffe de glande thyroïde goitreuse à un animal sain ou vice-versa.

a) Greffes de tissu thyroïdien sain à un animal goitreux. Les greffes, dans ce cas, ont d'abord la tendance à se réorganiser comme les greffes entre animaux normaux, mais dans la règle on ne tarde pas à constater, parfois d'une façon assez précoce, une transformation généralement à caractère hypertrophique, avec disparition graduelle de la substance colloïde et évolution vers un des types de goitre parenchymateux.

b) Tissu thyroïdien goitreux (de types différents) sur un animal sain.

Dans ces cas, les résultats histologiques ne sont pas toujours identiques et peuvent même être différents dans les différentes parties de la greffe. Le stade de transformation goitreuse de la glande de l'animal donneur n'est pas toujours le même. La marche des tissus du greffon tend parfois à l'assainissement du tissu, mais plus souvent donne lieu à des formes atrophiques, et plus rarement à des manifestations d'hypertrophie atypique.

(Ce point est actuellement de notre part l'objet d'une étude qui n'est pas encore terminée).

4. Enfin (et ceci paraît constituer la partie la plus intéressante de ces recherches), l'échange de tissu thyroïdien entre deux animaux normaux, mais dont l'un devient dans la suite goitreux (parfois très tardivement), donne lieu d'abord à des greffes normales chez les deux animaux, mais les homogreffes de l'animal devenu goitreux finissent par présenter les mêmes altérations que la glande de leur hôte, tandis que celles de l'animal dont la thyroïde est restée saine ne présentent aucun trace de lésion.

Si nous voulions tirer des faits observés des conclusions générales (que nous compléterons lorsque notre étude sera terminée), nous pourrions résumer notre exposé de la manière suivante:

1. Les homogreffes thyroïdiennes chez le rat adaptent leur vie à celles du nouvel hôte et se comportent d'une manière à peu près identique à celles des autogreffes.

2. Les homogreffes thyroïdiennes chez les rats porteurs d'une glande thyroïde normale ne présentent de transformation goitreuse à aucune période de leur évolution.

3. La transformation goitreuse des greffes chez un animal qui devient goitreux après la transplantation accompagne le développement du goitre chez le porteur: elle est donc d'origine centrale.

4. In ne faut pas considérer comme normale une glande thyroïde seulement d'après ses dimensions, car la transformation goitreuse n'est pas fatalement hypertrophique: seul l'examen histologique permet un diagnostic précis.

(Institut d'Hygiène de l'Université de Genève.)

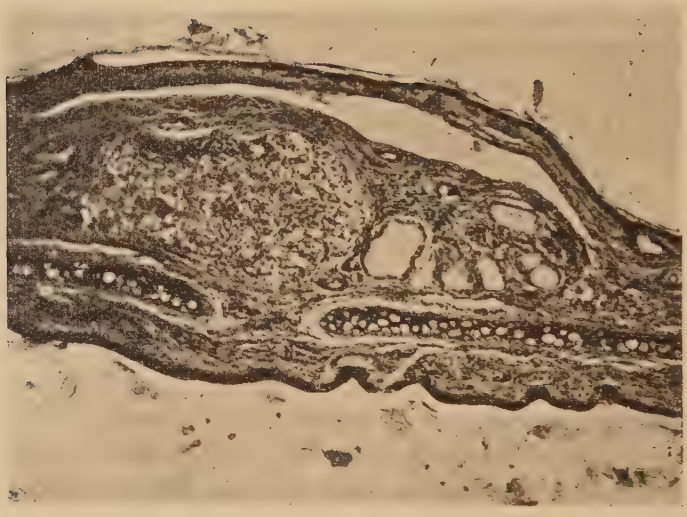


Fig. 1.
Petite homogreffe thyréo-parathyroïdienne dans l'oreille d'un rat. Greffe de 3 mois normale, le donneur et le preneur présentant des glandes thyroïdes sans lésions goitreuses.

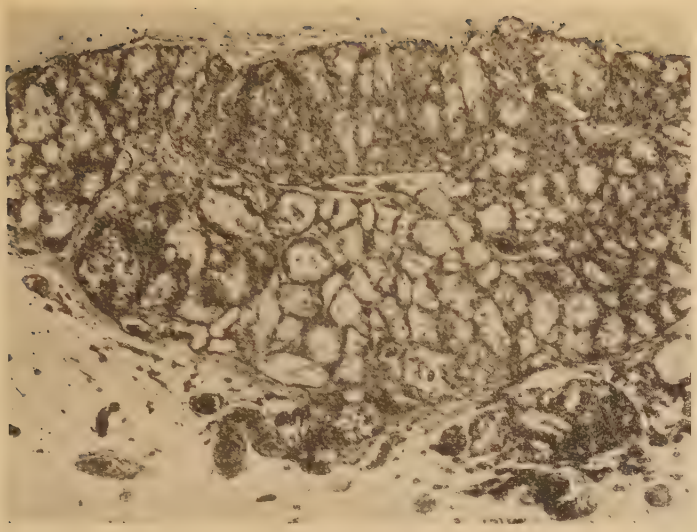


Fig. 2.
Homo-greffe thyroïde chez le rat (sous-cutanée paroi abdominale); le tissu thyroïdien présentait au moment de la transplantation un aspect normal: la photographie représente une coupe d'un greffon transplanté depuis 5 mois et montra une transformation goitreuse à type parenchymateux. L'animal porteur de le greffe est atteint d'un goitre dont une coupe est reproduite à la fig. 3.

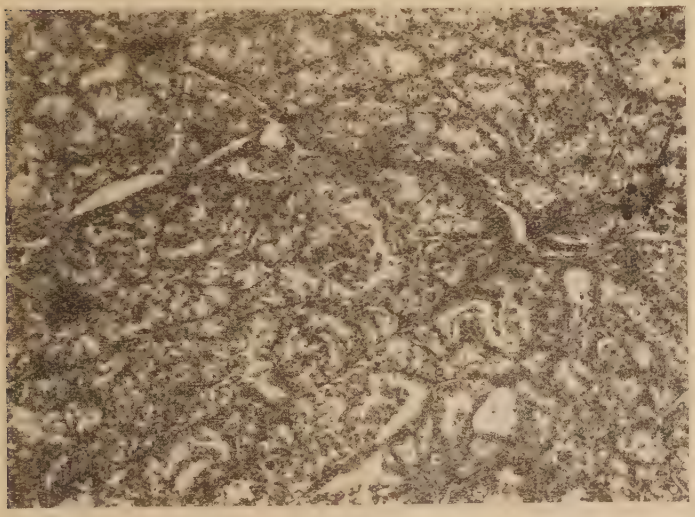


Fig. 3.
Goitre du rat no. 2.

Fig. 4.

Homogreffe chez le rat exstirpée après 3 semaines. Réorganisation du tissu transplanté, avec aspect à peu près normal. (On voit au milieu une artère néoformée avec sa couche musculaire). Ce stade de réorganisation normale s'observe souvent au début même chez les animaux présentant des lésions goitreuses.

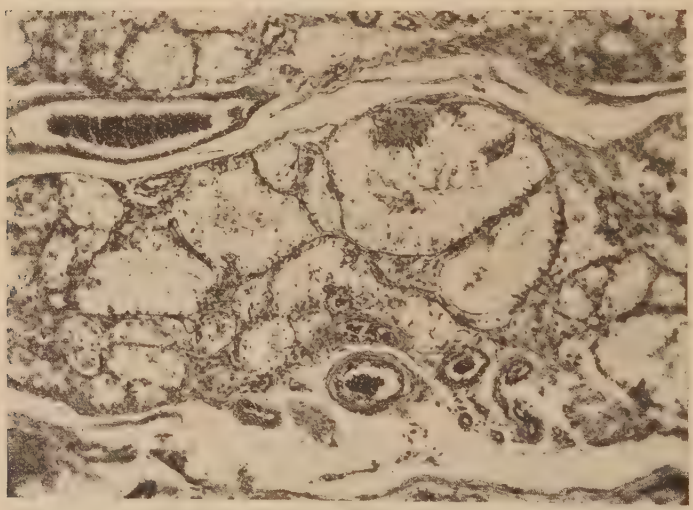


Fig. 5.

Greffon de 17 mois montrant des modifications tardives dans la structure de la glande ayant évolué vers la formation d'un véritable goitre parenchymateux de la greffe.

Die eisenharte Struma nach Riedel.

Von Prof. E. Payr, Leipzig.

Ich möchte an die Herren Pathologen die Frage nach ihrer Stellungnahme zur sogenannten «eisenharten Struma» nach Riedel richten.

Eine klinisch sehr merkwürdige Erkrankung! Ich habe sie selbst 5mal gesehen. Im ganzen sind etwa 70 Fälle mitgeteilt worden.

Wer das Krankheitsbild nicht selbst gesehen hat, glaubt nicht so recht daran. Die Unterscheidung von einer bösartigen Neubildung kann ungemein schwierig sein. Die Kropfgeschwulst umgreift wie eine Eisenfaust die Luftröhre. Mit der Haut und den grossen Gefässen ist sie in der Regel nicht verwachsen, wohl aber mit den langen platten Halsmuskeln. Sie macht für gewöhnlich keine Drüsenschwellung, auch Fernaussaat fehlt in der Regel. Rekurrenslähmung ist in der Mehrzahl der Fälle nicht vorhanden, ebenso fiel mir die Abwesenheit von Sympathikuserscheinungen auf. Die Verklebung mit der Nachbarschaft ist in der Regel ausserordentlich fest, sodass eine Totalexzision völlig aussichtslos erscheint. Man hat manchmal den Eindruck einer «Holzphlegmone». Irgend erhebliche Leukozytose fehlt, ebenso die übrigen Erscheinungen eines entzündlichen Blutbildes. Die WaR und die Tuberkulinreaktionen sind negativ. Eiter wird nie gefunden, auch bei tiefer Punktion der Schilddrüsenlappen nicht.

Sonst macht das Krankheitsbild ja oft bald mehr vor dem Eingriff, ein ander Mal während desselben den Eindruck einer bösartigen Geschwulst der Schilddrüse. Man legt sich, wenn man, wie fast immer, zum Abbrechen der Operation gezwungen ist, manchmal die Frage nach einer Tracheotomie vor. Wer mehrere Fälle gesehen und operiert hat, denkt über die Erkrankung anders. Es genügt, in die enorm derben Schwielen der Schilddrüsenlappen einzuschneiden, noch besser keilförmige Stücke herauszuschneiden. Die Blutung ist gewöhnlich nicht bedeutend; man kann die Exzisionswunden ruhig mit ein paar Nähten schliessen. Es erfolgt nach meinen Erfahrungen immer glatte Heilung. Der Resttumor geht so gut wie immer innerhalb einiger Wochen, manchmal schon nach Tagen auffallend zurück. Die Trachealkompression schwindet nach kurzer Frist gewöhnlich ganz von selbst! Röntgenbestrahlung mit kleinen Dosen 20—30% HED beschleunigt die Rückbil-

dung, ebenso örtliche Anwendung von Wärme, leichte Massage. Die rasche Besserung des Allgemeinbefindens ist oft ungemein auffallend. Jedenfalls soll man mit der Prognose sehr vorsichtig sein. Wenn der pathologisch-histologische Befund zweifelhaft ist, so spricht das nach unseren Erfahrungen sehr stark für die «eisenharte Strumitis».

Die solcher Art palliativ Operierten werden und bleiben gesund! Ich verfüge über Fälle von 16 und 20jähriger Bewährungsfrist.

Um was für Krankheitsbilder handelt es sich da pathologisch-anatomisch? Man erhält von ausgezeichneten, erfahrensten Pathologen sehr verschiedene Diagnosen: Scirrhus, Sarkom, chronische Entzündung. Seltener wird der Verdacht auf Lues geäussert. Sogar derselbe untersuchende Fachmann ändert zuweilen seine Ansicht über die Deutung der ihm vorliegenden Präparate. In sehr vielen Berichten treten starke Differenzen zwischen Pathologen und Klinikern zutage. Für sehr wichtig für die Entscheidung halte ich, dass bei meinen sicher gestellten Fällen stets die ganze Drüse, mehrmals beide Seitenlappen und ein vorhandener grösserer Mittellappen befallen waren. Schilddrüsenkrebse beginnen gewöhnlich in einem Lappen.

Die histologischen Befunde sind ja auch tatsächlich sehr schwierig zu deuten. Man findet fibröses Gewebe, herdweise Atrophie des Drüsengewebes, daneben wieder wild gewordene Epithelien. Solche Befunde wechseln nicht selten in bunter Reihe miteinander ab. Es ist offenbar eine sehr eigenartige Form chronischer Strumitis, über deren Ursache, Erreger wir zur Zeit nicht genügend unterrichtet sind. Ein so erfahrener Pathologe wie Marchand betonte wiederholt, dass ohne klinischen Befund und Kenntnis des Verlaufes pathologisch-anatomisch die Deutung des Krankheitsvorganges unmöglich sein kann.

Für einigermassen charakteristisch für die Auffassung als schwielenbildende Strumitis möchte ich kurz zusammenfassend folgende Befunde ansehen: trotz operativ nicht zu beherrschender Umklammerung von Trachea und Oesophagus und fester Verklebung mit der Nachbarschaft fehlen derbe Verwachsungen mit dem grossen Gefässbündel, Lymphdrüsenschwellungen, Rekurrens- und Sympathikuslähmung. Ein entzündliches Blutbild fehlt, die Senkungsgeschwindigkeit ist nicht beschleunigt; sämtliche Anteile der Schilddrüse sind, wenn auch nicht gleichmässig, befallen. Einfache Exzision bringt raschen Rückgang des Tumors und der durch ihn bedingten Kompressionserscheinungen. Auch

nach Jahren stellt sich nach solchen anfänglich ganz unbefriedigenden Teileingriffen kein Rückfall ein. Manchmal sind es Kröpfe, die durch längere Zeit sehr energisch mit Jod behandelt worden sind.

Diskussionsvotum
der pathologischen Anatomie der endemischen Struma.

Von Prof. Dr. Helly (St. Gallen).

Die im Laufe von 20 Jahren in den von mir durchgemachten Arbeitsgebieten von Wien, Prag, Würzburg und St. Gallen gesammelten Erfahrungen auf Grund eigener Untersuchungen haben mir die Verschiedenheit der anatomischen Kropftypen dieser Gebiete gezeigt. Das für die Basedowstruma als charakteristisch angegebene Bild war beispielsweise in Wien sehr gut in ausgesprochener Form zu sehen, während es in St. Gallen bisweilen im Stich lässt, so zwar, dass trotz der klinischen Angabe eines Basedow in der Struma weit und breit keine dementsprechende Struktur zu finden ist. Die unterfränkischen Kröpfe wiederum enthalten oft ganz ansehnliche Kolloidzysten, wie auch die aus Frankfurt und Würzburg ausgestellten Präparate erkennen lassen, während in St. Gallen zwar kolloidreiche makrofollikuläre Kröpfe keine Seltenheit sind, wohl aber derart grosse Kolloidzysten, nicht Erweichungs- bezw. Einschmelzungszysten, die häufig sind. Andererseits zeichnen sich die sanktgallischen Kröpfe durch ihre grosse Neigung zu Hämorrhagien aus und dadurch, dass die schematisch reinen Typen keineswegs die Regel bilden. Oft genug findet man bei allgemeinem Vorherrschen der nodösen Konglomeratform in einem und demselben Kropf nebeneinander alle vier Hauptformen der diffusen und nodösen, kolloiden und parenchymatösen Struma, insbesondere auch vergesellschaftet mit der von Wegelin mit einem sehr glücklichen Ausdruck als nodös hyperplastisch benannten Form und es ist demnach eine schematisch scharfe Typentrennung hier durchaus nicht immer möglich. Auch die Vorträge der Herren Feldmann, Holst, Bircher haben die geographische Verschiedenheit der Strumen erkennen lassen und es könnte vielleicht die Arbeit künftiger Kropfkonferenzen fördern, wenn geradezu gewisse Fragestellungen Referatthema wären, welche den individuellen und geographischen Verschiedenheiten in

den Strumaformen Rechnung trügen, wie auch andererseits zu wünschen wäre, dass der Kliniker jeweils einer zu untersuchenden Struma die wichtigsten Punkte berücksichtigende Angaben beifügte. So könnte ein Material gewonnen werden, das die Möglichkeit böte, nicht nur auf Grund der eigenen Erfahrungen, sondern auch der aus geographisch entfernteren Gebieten das anatomische Bild jeweils so zu beurteilen, dass den vom Kliniker gestellten Fragen befriedigende Antwort zuteil werden könnte, wie es dem bei Pathologen und Klinikern gegenwärtig bestehenden Bestreben entspricht, einander zu verstehen. Mit der rein schematisierenden Einteilung allein ist jedoch meiner Meinung nach das Auslangen nicht zu finden.

Zur Pathologischen Anatomie und Physiologie der endemischen Struma.

Prof. *Meisel*, Konstanz.

Die Erfahrungstatsache, dass Jodbehandlung nur das Grundgewebe der Schilddrüse und nicht die Kropfknoten beeinflusst, veranlasste mich zu vergleichend quantitativen Untersuchungen beider Gewebsarten in ein und derselben Schilddrüse. Die von meinem Assistenten Dr. Wehrle und Dr. Eisenlohr, Leiter des städtischen Untersuchungsamtes gewonnenen Resultate sollen noch vollständig veröffentlicht werden. Hier will ich nur den Gesamteindruck wiedergeben. Unter 18 Fällen fand sich in drei Knoten überhaupt kein Jod. In den anderen 15 Fällen war jeweils der Jodgehalt niedriger als der des Grundgewebes mit einer einzigen Ausnahme von ausserordentlich hohem Jodgehalt; es war Jod direkt in den Knoten eingespritzt worden und es fand sich als Beweis dafür in ihm noch die abgebrochene Nadel. Wichtig ist bei den vergleichenden Untersuchungen, auf die Kapsel zu achten: die Kapsel ist immer jodhaltig. So enthielt eine verkalkte Kapsel 1 : 8,4 Mill.-Gr. bei einem Grundgewebsindex von 1 : 21,7 Mill.-Gr. Ist nun eine Kapsel mit Grundsubstanz verwachsen, kommt man in Gefahr, statt Knotensubstanz andere Gewebe mit zu untersuchen. Berücksichtigt man diese Fehlerquelle, dann müssen wir von den an sich schon niedrigen Jodzahlen bei den Knoten noch etwas abziehen. Die Tatsache der damit festgestellten Jodarmut der Kropfknoten ist eine weitere Stütze für unsere Vorstellung, dass die Knoten echte Geschwülste sind. Als metaplastische Zellbildungen haben sie die Fähigkeit der Jodassimilation je nach dem Grad der Schädigung vollständig oder teilweise eingebüsst.

Nun fragt es sich: Sind diese echten Geschwülste im Sinne von Aschoff den Adenomen anderer Organe gleichzusetzen oder im Sinne von Hitzig und von Michaud eine Erscheinungsform der endemischen Struma?

Bei meiner Auffassung der Entstehung der Geschwülste hat die Jodarmut der Knoten eine Bedeutung auch für unsere Auffassung der Entstehung der endemischen Struma. In der Schilddrüse müssen wir das Gift suchen. Denn hier hat es seine unheimlichen Wirkungen entfaltet. Die schwerst getroffene Schilddrüse ist die kretinistische, in deren jodarmen Zwischengewebe die Knoten zu monströsen Gebilden heranwachsen: dasselbe Gift, das die Schilddrüse fast völlig vernichtete, hat in ihr einzelne Zellgruppen dem Tode nahe gebracht und aus diesen tiefgreifend geschädigten metaplastischen Zellen haben sich die Adenome gebildet. Nach meiner Auffassung ist das Problem des Kropfes also gleichzeitig ein Geschwulstproblem.

Inbezug auf die Prophylaxe nehmen die Knoten sicher eine Sonderstellung ein, denn der ausgebildete Knoten wird sicher nicht mehr von Jod beeinflusst. Es kann daher nicht verwundern, wenn auch in Gegenden mit reichem Jodgehalt und kleinen Schilddrüsen sich Adenome entwickeln, merkwürdig aber ist es, dass sie nicht so gross werden. Ich habe daher in persönlicher Aussprache Hunziker und Eggenberger Recht gegeben, dass möglicherweise die Jugendform der Knoten bei allgemeiner Prophylaxe auch beeinflusst werden kann. Aber mehr als das, was Mutter Natur den Bewohnern sogenannter kropffreier Gegenden gewährt, dürfen wir auch von der Prophylaxe nicht erwarten.

Die kleinere Schilddrüse, gelegentlich mit Knotenbildung in den Niederungen, halte ich für eine vom Kropfgift ebenfalls getroffene Drüse, die aber dauernd unter dem Einfluss jodhaltiger Nahrung stand. Wenn wir in unserem Endemiegebiet solche hochgewachsenen kerngesunden Kropfträger ohne die geringsten kretinischen Zeichen durch die Prophylaxe entwickeln können, so ist das ein grosser Gewinn für unser ganzes Volk. Und darum halte ich eine strenge gesetzliche Prophylaxe für ein erstrebenswertes Ziel.

Diskussionsbemerkung zum Vortrag Aschoff.

Von Prof. Dr. Biedl, Prag.

Die in den Darlegungen Aschoffs gegebene Einteilung des Kropfes nach den morphologischen Kriterien bedeutet zweifellos

einen sehr erfreulichen wesentlichen Fortschritt. Es ist sicherlich sehr viel gewonnen, wenn der Kropf seiner Morphologie nach im Einzelfalle in eine jener Gruppen eingereiht werden kann, welche uns der pathologische Anatom auf Grund seiner Studien aufzustellen in der Lage war. Wir alle wissen, dass bisher auf diesem Gebiet eine den Fortschritt wesentlich verzögernde Konfusion entstand, dadurch, dass morphologisch und demnach auch genetisch differente Kröpfe auf Grund ihres makroskopischen und zuweilen auch mikroskopischen Verhaltens mit dem gleichen Namen belegt wurden. Viel wichtiger ist es aber noch, dass mit der morphologischen Diagnose einer Kropfform auch Urteile über die funktionelle Wertigkeit und Bedeutung des Kropfes bewusst oder unbewusst verknüpft waren, während es doch klar ist, dass der Morphologe für die Funktionsbeurteilung nur unzureichende Anhaltspunkte besitzt. Gerade, weil ich auf dem Standpunkt stehe, dass die Morphologie die feste Grundlage für die Funktionsbeurteilung bilden muss, kann ich es nicht unterlassen, zu betonen, dass für die letztere noch viele andere Momente, wie das Verhalten der klinischen Symptome, ihre Beeinflussbarkeit durch therapeutische Massnahmen, unsere Kenntnisse über den normalen Sekretionsprozess und dessen Ablauf, die Berücksichtigung der chemischen Leistungen der Drüse und noch vieles andere ausschlaggebend sind.

Aus diesem Grunde behalte ich es mir vor, über den Kropf in seiner funktionellen Bedeutung später bei der Diskussion über die Physiologie der Schilddrüse noch einmal zu sprechen. Hier sei nur in Kürze bemerkt, dass die von Wegelin hervorgehobene Möglichkeit der sekundären Malignität eines primären Schilddrüsenadenoms auch klinisch eine gewisse Wichtigkeit besitzt. In einem Falle eigener Beobachtung zeigte ein jahrelang symptomlos getragenes Schilddrüsenadenom plötzlich eine im Uebergreifen auf Nachbarorgane sich manifestierende Malignität, sodass eine totale Thyreoidektomie als lebensrettende Operation durchgeführt werden musste. Trotz des vollkommenen Mangels von Schilddrüsengewebe fehlten aber die Zeichen der Athyreose fast vollständig, denn wie die Sektion zeigte, enthielten die Metastasen Schilddrüsengewebe von solcher Beschaffenheit und Menge, dass sie das fehlende Organ substituieren konnten.

Ueber den Kropf in den Niederlanden.

Zur Diskussion der pathologischen Anatomie des Kropfes.

Von Prof. Dr. R. de Josselin de Jong, Utrecht (Holland).

Da wir hier auf der Internationalen Kropfkonferenz vor allem zusammengekommen sind, um die Meinungen und Erfahrungen über Kropf in den verschiedenen Ländern der alten und neuen Welt gegenseitig auszutauschen, möchte ich meinerseits einiges mitteilen über Kropf in den Niederlanden.

Erstens: weil dieses Land gewissermassen den Gegensatz bildet zu der Schweiz: Tiefland — Hochland.

Zweitens: weil darauf hingewiesen ist wie wichtig es wäre, näheres zu wissen über Kropf im Gebiete des Rheines, jenes Flusses, welcher in einem Kropflande entspringt, in Deutschland ein Gebiet durchströmt, wo Kropf gar nicht selten ist und schliesslich im Tieflande endet. Die Niederlande bilden zum Teil das Delta des Rheines.

Drittens: haben wir in unserem Lande zwei Gebiete, welche, obwohl das Land nicht gross ist, doch im Klima, in Boden- und Wasserverhältnissen usw. bedeutende Unterschiede zeigen, nämlich die Meeresküste und die östliche und südliche diluviale Gegend, so dass auch für die Frage der Bedeutung dieser Faktoren die Niederlande ein geeignetes Gebiet bilden.

Es lohnt sich also zu sehen, wie es bei uns mit dem Kropf steht. Früher, z. B. im vorigen Jahrhundert, galt Holland als kropffrei. Doch ist in den Gemäldegallerien der Nord- und Südniederlanden zu sehen, dass schon in den 15., 16. und 17. Jahrhunderten Kropf in diesen Ländern gar nicht so selten war; van Eyck, Lucas van Leyden, Rubens, Riemenschneider u. a. haben öfters Frauen mit Kropf gemalt (Portraits, Marienbilder usw.); ein geringer Grad von Kropf wurde sogar mehr oder weniger als Schönheitsmerkmal betrachtet.

Was die gegenwärtigen Verhältnisse anbetrifft, möchten wir eigentlich zuerst fragen: Was verstehen wir unter Kropf? Je mehr ich auf dieser Konferenz vernommen habe, desto schwerer wird es mir, einen scharfen Begriff davon zu bilden.

Wiederholt wurde betont: Kropf und Kropf ist nicht immer und überall dasselbe.

Auch ist darauf hingewiesen, dass es nur ein Sympton einer allgemeinen Stoffwechselveränderung oder Stoffwechselstörung ist.

Wie dem auch sei, in vielen Fällen ist es ein Symptom, das ohne wichtige andere Störungen einhergeht (sog. eutrophische Struma); in anderen Fällen tritt es so in den Vordergrund, dass es unwillkürlich das Hauptinteresse zu sich zieht; in einigen Ländern kommt es endemisch vor, verbunden mit Kretinismus oder Taubstummheit oder beiden, usw. Es ist also wohl kar, dass, wie schon gesagt, Kropf und Kropf nicht überall und immer dasselbe ist.

Eine gute, Alle befriedigende Definition von Kropf ist kaum zu geben. Am besten empfiehlt sich noch die, dass man unter Kropf eine fortwährende Vergrösserung der Schilddrüse versteht, welche nicht auf Entzündung und weder auf Blutung noch auf der Entwicklung einer Geschwulst beruht. Diese Definition ist nicht schön, aber eine bessere kenne ich nicht und habe ich auch nicht bei anderen Autoren finden können.

Solange wir nicht besser über das Wesen des Kropfes unterrichtet sind, ist es zweckmässig, die anatom.-histologischen Merkmale als Leitfaden zu einer Einteilung des Kropfes zu nehmen, und ich werde dann, an der Hand der Referate der Herren Aschoff, Wegelin und Marine, kurz einiges über die Struktur, das Vorkommen usw. von Kropf in den Niederlanden mitteilen.

1. Es hat die Aufmerksamkeit vieler auf sich gelenkt, dass in den letzten 20 bis 25 Jahren Kropf (oder vielleicht genauer gesagt: Schilddrüsenvergrösserung) in einigen Teilen der Niederlande d. h. im Zentrum (Utrecht), im Osten und in einigen Orten des Südens (Brabant) immer mehr beobachtet wird.

Das hat zu einer Untersuchung von Schulkindern in kropfarmen und (relativ) kropfreicheren Orten geführt; als ein Beispiel der letzteren gilt vor allem mein Wohnort Utrecht.*) Hier stellt sich heraus, dass bei den Mädchen von 12—18 Jahren die Schilddrüsenvergrösserung mit dem Alter zunimmt, so dass im Alter von 18 Jahren 82% der Mädchen diese Vergrösserung (resp. Kropf) zeigen. Bei den Knaben steigt die Zahl der Kropfträger bis zum 15. Jahre; sie ist dann 64 %. Dann klingt diese Zahl wieder ab.

Ist diese Schilddrüsenvergrösserung als Kropf zu betrachten?

Die Zahl der Kropfträger bei Erwachsenen steht gewiss nicht im Verhältnis zu diesen hohen Zahlen von 64% und 82%. Obwohl

*) Vergl. R. de Josselin de Jong: Ueber Kropf in den Niederlanden. Zieglers Beitr. Bd. 73, 1925.

Kropf bei uns jetzt mehr beobachtet und operiert wird als früher, ist die Zahl der Fälle bei uns doch nicht zu vergleichen mit jenen der Schweiz. Herr Kollege Wegelin hat mir erzählt, dass unter seinem Sektionsmaterial 75% der Autopsierten einen leichteren oder schwereren Kropf haben, während ich unter 350 Autopsien jährlich kaum 8 bis 10 Fälle mit Kropf vorfinde.

Es ist möglich, dass sich aus jenen Schilddrüsevergrösserungen bei Knaben und Mädchen bei einem gewissen Prozentsatz Kropf entwickelt; dass dieser vorübergehende Schulkropf also bei einer Anzahl von Kindern den Boden liefert für einen künftigen Kropf. Hiermit steht wenigstens in Einklang, dass, wie aus der Untersuchung von Herrn Dr. Brand c. s. *) an 46,976 Militärpflichtigen in den Jahren 1916 und 1917 hervorgeht und wie auch unsere Erfahrung in Utrecht an den operierten und histologisch untersuchten Fällen zeigt, Kropf bei Erwachsenen vor allem beobachtet wird in jenen Gegenden des Landes, wo bei Mädchen und Knaben die grösste Frequenz an Schulkropf gefunden wird. Auch das Verhältnis der Geschlechter stützt die gegebene Voraussetzung: bei Frauen kommt Kropf ungefähr 3,5 bis 4mal mehr vor als bei Männern. (Siehe beigehende Uebersichtskarte.)

Was ist also die Bedeutung jener meist vorübergehenden Schulkropf? Ist sie zu betrachten als eine Folge von Jodmangel im Trinkwasser, wie einige behaupten? Oder liegen hier hauptsächlich Wachstumsverhältnisse vor? Wie ist dieser Schulkropf gebaut? Ist es eine rein parenchymatöse Schwellung, oder eine Anhäufung von Kolloid in erweiterten Bläschen? Wir wissen es nicht.

Ich möchte mich also der Conclusion des Herrn Referenten A s c h o f f anschliessen, dass es sehr wünschenswert ist, die Wachstumsverhältnisse der normalen Schilddrüse bei den zwei Geschlechtern in den verschiedenen Ländern genau zu studieren.

Was das Zusammentreffen von Jodarmut im Trinkwasser einerseits und Kropf andererseits anbetrifft, so kann ich mitteilen, dass man seit 2 Jahren im Begriffe ist, das Trinkwasser verschiedener Herkunft (Oberflächen-, Tiefenwasser, Dünenwasserleitung usw.) auf Jod zu untersuchen und die Resultate zu vergleichen mit dem Vorkommen von Kropf nach der Statistik von Dr. Brand ($\pm$ 47,000 Militärpflichtigen in 1916/17). Diese Untersuchungenn sind noch im Gange. Bis jetzt hat sich, mit e i n e r Ausnnahme, ein Zusammentreffen gezeigt von niedrigem Jodgehalt im Wasser und er-

*) Vergrooting der schildklier in Nederland. Dr. Brand. Im Auftrage des Centr. Ges. Rates 1916—1917.

Uebersichtskarte
über das Vorkommen des Kropfes in den Niederlanden.

Verbreitung von Kropf nach den Untersuchungen von Dr. Brand c. s. an 46,976 Militärpflichtigen in 1916—1917.

●●●●●●●● Struma bei Frauen
oooooooo Struma bei Männern

} Kropfmaterial von Prof. de Josselin de Jong (Utrecht), im ganzen 450 Fälle.

höhter Kropfzahl. Ein endgültiges Urteil ist nicht zu geben, bevor die Wasseruntersuchungen zu Ende sind, das Vorkommen von Schulkropf und Kropf bei Erwachsenen für beide Geschlechter über das ganze Land bekannt ist und alles zusammen vergleichend statistisch bearbeitet ist.

2. Was den makroskopischen und mikroskopischen Bau der Kröpfe in den Niederlanden anbetrifft, so sehen wir da alle Formen, welche überall in anderen Ländern gefunden und beschrieben werden (config. die Arbeit Wegelins im Handbuch von Henke-Lubarsch, 1926). Die von mir in der Ausstellung der Konferenz aufgestellten Präparate, Diapositive und Schnitte zeigen das aufs deutlichste.

Bei Männern finden sich etwas mehr Struma diffusa; bei Frauen etwas mehr Struma nodosa; wenigstens nach dem von mir bearbeiteten Material (mehr als 450 Fälle!).

Das sogenannte toxische Adenom kommt bei uns kaum oder nur sehr selten vor.

3. Das Zusammentreffen von Kropf und Kretinismus ist gleichfalls bei uns äusserst selten, ich habe in 10 Jahren nur drei Fälle von Kretinismus beobachten können; von diesen drei Fällen war einer ohne Kropf; die beiden anderen hatten einen grossen Kropf.

4. Der Knotenkropf (Struma nodosa) hat genau den Typus wie er von Aschoff beschrieben worden ist; auch ich betrachte die Knoten als Geschwülste, nämlich Fibroadenomata. Sie sind gekennzeichnet durch:

a) selbständiges Wachstum;
b) fortwährendes Wachstum;
c) abweichenden Bau;
d) minderwertige Funktion;
e) Neigung zur Degeneration;
f) scharfe Begrenzung.

Dieses alles sind Eigenschaften, welche, zusammengenommen, dem Begriffe: «Geschwulst» völlig entsprechen.

Es sind Geschwülste, welche in weitaus der Mehrzahl einen gutartigen Charakter haben und behalten; nur ein kleiner Teil geht in bösartiges Wachstum über. Die Struma nodosa fängt an sich in der Schilddrüse zu entwickeln nach dem 20. Lebensjahre der Träger; man findet sie bis zum Alter von 70 Jahren.

Bei der Auffassung der Struma nodosa als Geschwulstbildung scheidet man diese Form der Schilddrüsenvergrösserung ab aus dem eigentlichen Kropfproblem; diese Geschwulstbildung darf vielleicht befördert werden durch kropfige Schwellung und Ent-

artung der Schilddrüse, sie bildet als solche keinen integrierenden Teil der Frage nach den Ursachen und der Verbreitung des endemischen Kropfes in bestimmten Ländern und Orten der Erde. Darüber muss man sich wohl klar sein.

Die Frage der Geschwulstbildung in der Schilddrüse ist eine andere als die des endemischen Kropfes.

Krebs der Schilddrüse habe ich vor allem nur bei alten Leuten (über 50 Jahren) gefunden.

Was die Entwicklung der Knoten anbetrifft, so ist diese nach meiner Erfahrung nicht allein von den sogenannten Zentralkanälen herzuleiten; auch die Wachstumszentren, welche man in vielen Strumen findet und welche sich nach Aschoff an den Wachstumspolen der Follikel befinden, kommen dafür in Betracht.

5. Die Frage der Basedowstruma hat meines Erachtens keine Beziehung mit dem eigentlichen Kropfproblem; d. h. primäre Graves-Basedowkrankheit kommt in den Niederlanden und, soviel ich weiss, auch in den übrigen Ländern Europas vor, unabhängig vom endemischen Kropf (Schweiz), von dem Schulkropf (Niederlande) und von dem Vorkommen von Kropf bei Erwachsenen in kropfarmen Ländern (Niederlande, übriges Tiefland Europas).

Der Kropf der primären Basedowkrankheit ist gekennzeichnet durch:

a) mässige Vergrösserung (meistens nicht über 130 Gramm);

b) feste Struktur; graugelbe Farbe; makroskopische Aehnlichkeit mit Pankreasgewebe;

c) hohes, flockiges Epithel; wenig, dünnflüssiges, vacuolenreiches, durch Eosin schwach färbbares Kolloid;

d) in fast allen Fällen mehr oder weniger lymphoides Gewebe.

6. Die Entwicklung einer Basedowkrankheit auf dem Boden eines nichtbasedowischen, diffusen oder knotigen Kropfes, die sog. sekundäre Basedowifikation, kommt in den Niederlanden viel weniger vor als in der Schweiz. Auch entspricht sie in den Niederlanden mehr einer Hyperthyreosis leichteren oder stärkeren Grades als dem vollentwickelten Symptomenkomplexe der Basedowkrankheit.

Ein Unterschied mit dem Kropf in der Schweiz ist auch die Tatsache, dass diese Hyperthyreosis sich mehr bei diffusen als bei knotigen Kröpfen entwickelt.

7. Ich bin überrascht durch die Angaben von Herrn Aschoff betreffs Schilddrüsenvergrösserung bei Greisen, als ein Zeichen der Verjüngung. Aus eigener Erfahrung ist mir davon nichts bekannt. Es scheint mir empfehlenswert, dass wir, zumal als Unter-

teil der Frage der Wachstumsverhältnisse der Schilddrüse, künftig auch hierauf aufmerksam sind.

8. In einem Punkte kann ich, wenigstens nach meinen Erfahrungen, Herrn Aschoff nicht beipflichten, nämlich in dem, was er gesagt hat über die Bedeutung der Proliferationen in den Kröpfen. Wenn ich gut verstanden habe, betrachtet Aschoff diese als ein Zeichen erhöhter Funktion, also als die morphologische Grundlage erhöhter sekretorischer Wirksamkeit.

Meine Erfahrung ist eine andere. Ich habe sehr oft und vor allem in diffusen, kolloiden Kröpfen junger Leute (18—25 Jahre) starke Proliferationserscheinungen gefunden (Sanderson's Polster, papillare und kleinfollikulare Wucherungen in den Follikeln u. s. w.) ohne jedes Zeichen von Hyperfunktion, also ohne jede Spur von Hyperthyreosis. Ich für mich betrachte diese Proliferationen also als das Zeichen eines stärkeren Wachstums, nicht als ein Zeichen erhöhter Funktion. Vielleicht wird ein tieferes Studium es ermöglichen, histologische Merkmale zu finden für reine Wachstumsproliferation und für die Zeichen erhöhter sekretorischer Funktion. Nach meiner Erfahrung sind die vielbeschriebene papillare blumenkohlähnliche follikuläre und andere Wucherungen Wachstumsproliferationen. Ich möchte bitten, die von mir angestellten makroskopischen und mikroskopischen Präparate und Diapositive in dieser Hinsicht zu betrachten.

9. Ich möchte den Vorschlag des Herrn Referenten Aschoff bezüglich des Versuches, in der Frage der Nomenklatur zu einer Verständigung zu kommen, aufs wärmste unterstützen.

Wenn wir uns an die Tafel mit acht Reihen von Kropfeinteilungen erinnern, welche uns gestern vorgeführt wurde, so brauche ich über das Wünschenswerte von Einheitlichkeit in dieser Frage nichts näher zu erörtern. In zwei der Listen habe ich das Wort: Lymphadenoïd-Goitre gefunden (Mac Carrison, Williamson). Diese Form von Struma ist mir unbekannt. Ist damit vielleicht die Eisenstruma gemeint? Die Eisenstruma Riedels ist aber eine chronische Entzündung, also eine Vergrösserung der Schilddrüse sehr besonderer Art, die nicht unter das Kapitel des Kropfes fällt.

Diese und andere Fragen der Nomenklatur sollen näher betrachtet und gelöst werden.

Einheitlichkeit und Verständigung in der Frage der Nomenklatur könnten vielleicht die Einführung sein zu einer Verständigung der Ideen und Vorstellungen und dieses schon wäre ein schönes Ergebnis dieser Konferenz.

Schliesslich möchte ich in nachstehender Liste eine zusammenfassende Uebersicht der Unterschiede zwischen Kropf in der Schweiz und in den Niederlanden geben.

Niederlanden:	Schweiz:
1. Schilddrüse bei Neonatus klein (1,5 bis 3 Gramm). Angeborene Struma selten.	1. Schilddrüse des Neonatus gross (6 Gramm und mehr). Angeborene Struma nicht selten.
2. Bei Schulkindern Struma nicht frequent. In einigen Teilen des Landes Schilddrüsenvergrösserung (Struma?) bei Schülern frequent (Breda u. Utrecht).	2. Struma bei Schulkindern frequent.
3. In bestimmten Gegenden des Landes (Rhein-, Maas-, Ysselgebiet, auch Brabant u. Overijsel) Struma ziemlich frequent.	3. Struma in grossen Gebieten der Schweiz frequent.
4. Zusammentreffen von Struma und Kretinismus äusserst selten.	4. Kretinismus und Struma endemisch.
5. Sekundäre Basedowifikation einer Struma nicht frequent.	5. Sekundäre Basedowifikation einer Struma frequent.
6. Sekundärer M. Basedowi hat den Typus eines leichten, inkompletten M. Basedow, resp. einer Hyperthyreosis.	6. Sekundärer M. Basedow meistens schwereren Grades, bis kompletten M. Basedow.
7. Struma nodosa mehr bei den Frauen, Struma diffusa mehr bei Männern.	7. Bei beiden Geschlechtern überwiegend Struma nodosa.
8. Struma diffusa colloïdes in der Regel makrofollikulär.	8. Struma diffusa colloïdes in der Regel mikrofollikulär.

Bemerkungen

zu den Ausführungen der Herren Prof. Helly und Prof. Biedl.

Prof. *O. Lubarsch* (Berlin).

Es war ursprünglich meine Absicht, nur zu den Ausführungen des Herrn Helly über die histologischen Befunde in der Schilddrüse bei der Basedow'schen Krankheit Stellung zu nehmen. Nach den Ausführungen des Herrn Kollegen Biedl muss ich jedoch auch einige Worte dazu sprechen.

Herr Kollege Biedl hat sich lobend darüber ausgesprochen, dass in den pathologisch-anatomischen Referaten die Einteilung lediglich vom morphologischen Gesichtspunkt vorgenommen sei und dann weiter die Aufgabe der pathologischen Anatomie dahin begrenzen wollen, dass sie möglichst scharf und klar die morphologischen Bilder zu entwerfen, sich aber dann nicht weiter darum zu kümmern habe, was sie eigentlich bedeuten. Dem muss ich widersprechen. So dürfen wir uns die Grenzen nicht stecken lassen, sondern ich bin der Meinung, dass nur der Weg getrennt sein muss, dass wir zunächst allerdings die reine Morphologie festzustellen haben, dann aber selber untersuchen müssen, was die festgestellten Bilder bedeuten, und inwieweit sie für das Verständnis der im Leben beobachteten Erscheinungen verwertet werden können. Es ist richtig, dass wir oft genug nicht zu sicheren Deutungen lediglich auf morphologischem Wege kommen, wohl aber, dass wir gerade dadurch zu pfadfinderischen Annahmen gelangen, deren Richtigkeit dann mit anderen Methoden, mit denen des Versuchs, serologischen, bakteriologischen usw. geprüft werden müssen. Das ist aber nur dann möglich, wenn wir eben versucht haben, die von uns gesehenen Bilder zu deuten.

Wenn Herr Kollege Helly auseinandergesetzt hat, dass es kein ganz typisches Bild der Basedow-Schilddrüse gibt, so kann man ja zugeben, dass es auch auf diesem Gebiete, wie auf allen, gewisse Ausnahmen gibt. Aber in der Hauptsache muss ich doch daran festhalten, dass das histologische Bild, so wie ich es vor 32 Jahren entworfen habe, so kennzeichnend ist, dass man daraufhin die Diagnose eines Basedow ebenso stellen kann, wie etwa die einer progressiven Paralyse auf Grund der Plasma- und Hämosiderinzellmäntel im Gehirn. Es kommt natürlich darauf an, was man

als eigentliche Kennzeichen betrachtet. Dies sind die Kolloidarmut, die auffallende Dünnflüssigkeit des Kolloids, wo es vorhanden, die Bildung von Pseudopapillen und echten Papillen und die verhältnismässig hohen Epithelien in den Bläschen. Nicht dazu gehören die Lymphknötchenansammlungen, wenn sie auch sehr häufig nachweisbar sind und die Diagnose unterstützen können. Diese Bilder habe ich, seitdem ich sie zuerst bei Basedowfällen in der norddeutschen Tiefebene festgestellt habe, immer wieder in weit mehr als 100 Fällen von Basedow der verschiedensten Gebiete Deutschlands nachweisen können und auch aus den zweifellos viel verwickelteren Bildern, die ich in Schweizer Basedowfällen fand, herausschälen konnte.

Wenn endlich einer der Herren Vorredner auch auf das Gewächsproblem zu sprechen gekommen ist, und es in Verbindung mit dem Kropfproblem gebracht hat, so möchte ich demgegenüber betonen, dass man die Gewächse der Schilddrüse scharf vom eigentlichen Kropf trennen muss, und dass das Kropfproblem vielleicht auch mit Wachstumsfragen etwas zu tun hat, sicherlich aber kein Gewächsproblem ist.

Rückbildungsvorgänge in Rattenkröpfen.

Von Prof. Wagner-Jauregg, Wien.

Wir haben in den beiden ausgezeichneten Referaten und in der Diskussion erfahren, was in der Schilddrüse vorgeht, wenn sie sich vergrössert und einen Kropf entwickelt. Es wäre aber auch von Interesse, zu wissen, was in der Schilddrüse vorgeht, wenn sie sich wieder zurückbildet, und diese Frage scheint weniger eingehend studiert zu sein.

Ich hatte Gelegenheit, hierüber in Rattenversuchen, die ich vor Jahren mit Landsteiner und Schlagenhaufer gemeinsam durchführte, eine Beobachtung zu machen.

Wir hatten einen Ort in Steiermark ausfindig gemacht, an dem Ratten, gleichgiltig welches Wasser sie bekamen, nach sechs Monaten ausnahmslos kropfig wurden. Wir haben nun eine Partie solcher kropfiger Ratten nach Wien gebracht und einen Teil derselben getötet, um ihre Kröpfe zu untersuchen. Wir fanden das bekannte Bild eines kleinfollikulären Parenchymkropfes. Die übrigen Ratten beliessen wir in Wien und töteten sie nach vier

Monaten. Es zeigte sich, dass sich nicht blos die Kröpfe dieser letztern Ratten sehr verkleinert hatten, obwohl die Ratten mittlerweile gewachsen waren, sondern dass auch das histologische Bild ein anderes geworden war. Die Alveolen waren viel grösser und colloid gefüllt worden.

Es muss sich also bei diesen Ratten ein grosser Teil der ursprünglich vorhandenen Alveolen zurückgebildet haben, da einerseits der Kropf kleiner und anderseits die Alveolen grösser geworden waren.

Noch ein anderer interessanter Befund ergab sich bei diesem Versuche. Während die Alveolen der aus Steiermark zurück gebrachten und sofort getöteten Ratten entweder kein Colloid oder nur ein kleines sich blaufärbendes Klümpchen enthielten, waren die Alveolen der nach vier Monaten getöteten Ratten mit einem sich mit Eosin färbenden Colloid erfüllt, in zahlreichen Alveolen lag aber im Zentrum dieser Colloidmasse noch ein kleines sich blaufärbendes Klümpchen, offenbar das nicht zur Resorption gekommene Colloid aus der früheren Phase.

Goitre et Thymus.

Dr. Fr. Messerli, privat-docent à l'Université de Lausanne
et
Dr. E. Coulaud, médecin attaché au laboratoire du Dr. Calmette à l'Institut Pasteur à Paris.

Les auteurs attirent l'attention des membres de la conférence sur la constatation qu'ils ont faite lors de recherches comparatives sur le corps thyroïde et le thymus des rats blancs de Paris (région indemne de goitre), Strasbourg et Lausanne (régions moyennement goitrigènes) et de Zurich (région fortement goitrigène)*:

«Le thymus des rats paraît subir également en région goitrigène une hypertrophie parallèle à l'hypertrophie thyroïdienne. Dans ces thymus hypertrophiés, on note même souvent des formations épithéliales vésiculaires nées des petites cellules thymiques, et ces vésicules rappelent les vésicules thyroïdiennes. L'étude du thymus en région goitrigène serait donc à reprendre à la lumière de ces données. La diversité des opinions concernant la durée de

*) Travail du laboratoire du Professeur Calmette à l'Institut Pasteur Annales de l'Institut Pasteur, novembre 1926, tome XL, page 952.

la persistance du thymus humain est probablement le fait d'observations faites dans des régions où sévit ou non l'endémie goitreuse.»

Ils proposent par suite aux anatomo-pathologistes, lors de recherches sur la thyroïde, d'étudier également l'état des autres glandes à sécrétion interne, entr'autres du thymus, dont des modifications peuvent correspondre au syndrome goitre.

Schlussworte.

Prof. Aschoff:

Im Schlusswort soll der Referent versuchen, die in der Debatte aufgetauchten Gegensätze möglichst wieder auf einen einheitlichen Gesichtspunkt zurückzuführen. Der Widerspruch zwischen den Herren Lubarsch und Biedl wird sich leicht dahin lösen lassen, dass wir sagen: Die Pathologen haben nicht nur das Recht, sondern auch die Pflicht, funktionell zu denken, aber sie werden die funktionelle Wertung in ihre Nomenklatur erst dann hineintragen, wenn dieselbe durch gemeinsame Arbeit mit dem Kliniker und Physiologen genügend sicher gestellt ist. Daher werden wir uns auf die Annahme eines rein beschreibenden Einteilungsschemas, wie es das Berner ist, beschränken müssen. Und das wird ein wesentliches Ergebnis unserer Tagung sein.

Weiterhin möchte ich feststellen, dass die eigenartige Tätigkeits- oder Lebenskurve, wie sie sich in den Schwankungen des Gewichts und des Umfanges beim Neugeborenen, in der Pubertät, bei den Schwangern u. s. w. offenbart, als für alle Teile der Welt zutreffend anerkannt worden ist. Ebenso, dass die kropfige Vergrösserung nichts anderes als eine Höherlagerung dieser Kurve ist. Den Tätigkeitsschwankungen entsprechen ganz bestimmte histologische Bilder. Dass die Pubertätsschwellung einmal mehr unter dem Bilde der parenchymatösen, das andere Mal mehr unter dem der diffusen proliferierenden Kolloidstruma verläuft, scheint regionär bedingt zu sein. Je weiter wir uns von den südlichen Zentren der Endemie nach Norden zu bewegen, um so mehr überwiegt die proliferierende Kolloidstruma. Belichtung, Wärme und andere klimatische Faktoren mögen dabei mitspielen. Auch nimmt die Zahl der Neugeborenenkröpfe anscheinend in gleicher

Richtung stark ab. Diese Frage des Neugeborenenkropfes und diejenige des sog. proliferierenden Greisenkropfes bedürfen weiterer Untersuchung.

Ferner herrscht Einmütigkeit unter den Histologen, dass die genuine Basedowschilddrüse eine ganz besondere Struktur hat, wie sie Lubarsch erstmalig zeichnete. Während wir in dem echten diffusen Kropf einen notwendigen Anpassungszustand sehen, handelt es sich hier um einen pathologischen Reizzustand. Die Struma basedowificata ist also eine Mischung zwischen Anpassungs- und Reizzustand. Wir müssen allerdings zugeben, dass die Struma diffusa parenchmatosa der Jugendlichen oft sehr basedowähnliche Bilder zeigt. Hier werden wir versuchen müssen, genauere Wachtums-Unterschiede der reinen Hypertrophie und der ausgesprochenen Hyperplasie zu finden. Auch wird es sich empfehlen, den Ausdruck «toxisches Adenom» aus der morphologischen Nomenklatur zu streichen. Es gibt ein klinisches Bild wieder. Statt dessen sollte man von diffuser oder adenomatös-nodoser Struma parenchymatosa (bezw. Struma colloides proliferans oder von basedowifizierter Struma colloides etc.) mit thyreotoxischen Symptomen sprechen. Dann weiss man wenigstens, was für ein histologisches Bild vorgelegen hat.

Dann die Adenomfrage. Wenn Professor Roussy die Unmöglichkeit scharfer Abgrenzung der beginnenden knotig-hyperplastischen Prozesse von den fertigen Adenomen betont, so kann ich das, wie auch bereits in meinem Referat geschehen, nur unterstreichen. Das Gleiche, was sonst für die praekanzerösen Stadien gilt, gilt hier für die praeadenomatösen bezw. praeblastomatösen. Das ist ja auch in der Mamma, in der Prostata, in der Hypophyse, in der Leber der Fall. Ich bin sehr damit einverstanden, dass wir in dem hoffentlich allgemein angenommenen histologisch-beschreibenden Schema den Wegelin'schen Ausdruck nodulär-hyperplastische Struma dafür einführen. Dass es sich aber immer nur um die Vorstufe zu echten Geschwülsten handelt und dass daher die Struma nodosa als Struma adenomatosa etwas ganz anderes ist als der diffuse Kropf, daran muss unbedingt festgehalten werden. Wenn man die Adenome nur als Ausdruck einer strumösen Hyperplasie ansieht, so gibt es keine kropffreien Gegenden der Welt mehr. Denn die Adenome kommen, wenn auch oft nur in mikroskopischer Grösse, überall vor. In einer strumös aufgeregten, zu einem neuen Anpassungszustand gezwungenen Schilddrüse entwickeln sie sich nur viel stärker und vielleicht auch reichlicher.

Je stärker die Proliferation der Schilddrüse ist, um so schwerer werden die ersten Stadien der Adenombildung als solche zu erkennen und von der Hyperplasie zu trennen sein. Das sind Wegelins nodulär hyperplastische Kolloidstrumen, die sog. Adenomatosen der Amerikaner.

Die vom Kollegen Meisel geforderten Untersuchungen über den ersten Beginn der Adenome in ruhender Schilddrüse sind bereits ausgführt, ebenso die Untersuchungen über den Jodgehalt. Dabei muss ich aus den Darlegungen auf dieser Konferenz die Feststellung machen, dass entgegen eigenen Erfahrungen (Dr. Schmitz-Moormann), welche für einen gleichen Gesamt-Jodgehalt bei der diffusen Struma wie bei der normalen Schilddrüse sprachen, hier ein vermehrter Jodgehalt der diffusen Struma als Ganzem behauptet worden ist. Auch das verdient weitere Prüfung. Ueber den relativ geringen Jodgehalt der Knoten besteht Uebereinstimmung.

Endlich der Kretinimus. Die Notwendigkeit der scharfen Abgrenzung desselben von dem gewöhnlichen endemischen Kropf haben wir Pathologen dadurch betont, dass wir unsere Referate darnach trennten. Der Kretinismus entspricht keinem Anpassungszustand der Schilddrüse, wie der einfache Kropf, sondern umgekehrt einem Erschöpfungszustand derselben. Wie derselbe zustande kommt, das können wir Pathologen vorläufig nicht sagen. Aber auch hier scheint, wie Kollege Wegelin gesprächsweise geäussert, ein geographischer Parallelismus zu bestehen. Dort wo der Neugeborenenkropf selten ist oder nicht vorkommt, dort ist auch der Kretinismus selten oder er fehlt. Aber damit greife ich schon auf das Gebiet über, welches meinem Korreferenten Wegelin zusteht.

Prof. Wegelin:

Ich stimme den allgemeinen Ausführungen des Herrn Aschoff durchaus bei. Es handelt sich zunächst darum, die einzelnen Kropftypen morphologisch möglichst gut zu umschreiben, wobei aber dem Pathologen natürlich nicht verwehrt werden kann, dass er das histologische Bild mit der Funktion des Kropfes in Verbindung zu bringen sucht. Uebrigens kann durch neue histologische Untersuchungen wohl noch mancher Fortschritt verwirklicht werden, besonders wenn es gelingt, den Sekretionsprozess noch genauer zu erforschen.

Bei der Einteilung der Kröpfe müssen wir an dem Begriff des

Adenoms festhalten, da viele Knoten expansiv wachsende, gut abgekapselte Geschwülste darstellen, die sich gegenüber dem umgebenden Schilddrüsengewebe nicht bloss strukturell, sondern auch chemisch durchaus selbständig verhalten. Ich kann das, was Herr Meisel über den Jodgehalt der Knoten gesagt hat, durchaus bestätigen. Bei andern Knoten hingegen besteht keine scharfe Begrenzung und ihr Wachstum erfolgt vielleicht auch nicht allein aus sich heraus. Derartige, wenig umschriebene Epithelwucherungen, wie sie ganz besonders in den diffusen Kolloidstrumen öfters vorkommen und wie sie uns von Herrn Holst gezeigt worden sind, möchte ich als knotige, oder besser noch wegen ihrer Kleinheit, als noduläre Hyperplasien bezeichnen. Sie können die Anfangsstadien echter Adenome sein, müssen sich aber nicht notwendigerweise zu solchen weiter entwickeln.

Zu der Einteilung des Herrn Breitner muss ich nach wie vor meine Bedenken äussern, denn es scheint mir nicht möglich zu sein, aus der Form der Drüsenepithelien auf ihre Sekretion zu schliessen. Gerade in einer Drüse mit lebhaft wucherndem, kubischem Epithel ist jedenfalls die sekretorische Leistung eher vermindert, da die Zellen während ihrer Vermehrung die Funktion einstellen. Umgekehrt braucht eine abgeplattete Zelle nicht immer sekretorisch untätig zu sein. Auch findet man oft in ein oder derselben Struma, ja sogar im gleichen Bläschen Zellen von recht verschiedenem Charakter, so dass die Breitner'sche Einteilung nicht anwendbar ist.

Die von Herrn F. v. Müller hervorgehobene starke Wirkung der genuinen Basedowstrumen auf Kaulquappen habe ich in 3 von 5 Fällen vermisst. Es gibt offenbar Basedowstrumen, in denen sehr wenig oder gar kein wirksames Sekret gespeichert wird. Die unwirksamen Drüsen zeigten, so weit diese geprüft wurden, einen sehr geringen Jodgehalt.

Die von Herrn Roussy erwähnte Verschiedenheit in der französischen und deutschen Benennung der malignen Strumen lässt sich wohl nicht so leicht beseitigen, die Hauptsache ist, dass man weiss, was mit dem andern Namen gemeint ist. Mit der Diagnose Endotheliom bin ich sonst äusserst zurückhaltend, doch bin ich überzeugt, dass es in der Schilddrüse tatsächlich Geschwülste gibt, die von den Blutgefässendothelien ausgehen.

Was noch die von Herrn Payr erwähnte Riedel'sche Struma betrifft, so handelt es sich hier sicher nicht um Neoplasmen, sondern um chronische Entzündungen, deren Ursachen freilich noch sehr unklar sind.

Pathologische Physiologie der Struma.

Die pathologische Physiologie der endemischen Thyreopathie.

(Endemischer Kropf und endemischer Kretinismus.)

Von Prof. Dr. F. de Quervain.

Vorbemerkung.

Die klinische und experimentelle Erforschung der Probleme, welche mit dem endemischen Kropf zusammenhängen, hat in den letzten Jahren immer mehr in die Einzelheiten, auf die Zweige hinaus geführt und man hat sich nicht immer gefragt, wie weit die Hauptäste, an denen diese Zweige hängen, tragfähig sind. Die reiche Einzelarbeit hat seit den grundlegenden Arbeiten von Th. Kocher, Horsley, Moebius ein nicht geringes Material an Tatsachen und eine noch grössere Zahl von Hypothesen und Theorien zutage gefördert. An einer Besprechung wie die heutige, ist es aber unerlässlich, wieder einmal auf die Grundpropleme zurückzugehen und zu untersuchen, in wiefern dieselben durch die Forschung der letzten Jahre der Lösung näher gebracht worden sind.*)

I. Definition und Abgrenzung des Begriffes: endemischer Kropf.

Als «endemischer Kropf» gilt im allgemeinen der sogenannte Alpenkropf, richtiger gesagt der Kropf, der sich, soweit wir wissen, auf der ganzen Erde in den Taleinschnitten der grössern Gebirge und in deren Ausläufern findet. Die Bezeichnung «endemischer Kropf» ist aber eine unvollständige, denn parallel zum endemischen Kropf geht in den Zentren schwerster Verkropfung das Krankheitsbild des endemischen Kretinismus. Wir müssen diesen letztern darum ebenfalls in unsere Betrachtung einschliessen. Auch mit der Bezeichnung Alpenkropf und Kretinismus ist der Begriff des endemischen Kropfes noch nicht völlig erfasst. Wir wissen nämlich schon lange, dass es auch ausserhalb der gebirgigen Kropfzentren und ihrer Ausläufer Gebiete gibt, in denen gewisse Kropfformen heimisch sind, Kropfformen allerdings, welche nicht die Neigung haben, zu einer Herabsetzung der Schilddrüsentätigkeit, sondern zu einer bisweilen geradezu ende-

*) Für Einzelheiten, auf welche in diesem kurzen Referate nicht eingegangen werden konnte, sei auf unsere Arbeit: «Rück- und Ausblicke in der Schilddrüsenpathologie» (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. XXXIX, S. 415, 1926) verwiesen.

misch werdenden Steigerung derselben zu führen. Die geographisch gebundenen Schilddrüsenveränderungen beeinflussen also die physiologische Funktion des Organs in verschiedener Weise. Darum macht sich der Bewohner des nordamerikanischen Gebietes der grossen Seen vom Kropf eine wesentlich andere Vorstellung als der Bewohner der Alpen oder des Himalaya. Wollen wir alle ortsgebundenen Veränderungen der Schilddrüse in ein Fremdwort zusammenfassen, so werden wir am besten von »endemischer Thyreopathie« sprechen.

Wir haben in dem eben Gesagten die Veränderungen an der Schilddrüse, seien sie nun hypertrophischer oder atrophischer Natur, in den Mittelpunkt der Definition gestellt. Dies ist deshalb zulässig, weil in der Tat die Schilddrüse bei der endemischen Thyreopathie das am offenkundigsten geschädigte Organ ist, und weil sich von ihr aus ein guter Teil der Erscheinungen erklären lässt. Die endogene oder exogene Intoxication, welche aller Wahrscheinlichkeit nach den Kropf verursacht, kann aber, theoretisch gesprochen, auch direkt, d. h. ohne den Umweg über die Schilddrüse auf den Organismus einwirken. Eine erschöpfende Behandlung der endemichen Thyreopathie muss sich darum im Sinne der alten Virchow'schen Auffassung, wie dies vor allem Ewald, E. und H. Bircher, Scholz, Kutschera getan haben, auch mit dieser Seite des Problems befassen. Damit ist gesagt, dass auch die pathologische Physiologie des endemischen Kropfes nicht ausschliesslich vom Standpunkte der Schilddrüsenphysiologie aus untersucht werden darf.

Die Figur auf folgender Seite lässt in schematischer Weise die Beziehungen erkennen, mit welchen wir es zu tun haben.

N stellt die Kropfschädlichkeit in ihrer positiven und negativen Gesamheit dar. (Vorhandensein von schädlichen, Fehlen von nützlichen Stoffen, praedisponierende Erbfaktoren).

A umfasst dei Gesamtheit der von der Kropfnoxe durch Vermittlung des elterlichen Organismus auf dem kindlichen übergehenden Schädigungen (Schädigung der elterlichen Keimzellen, Insufficienz der mütterlichen Schilddrüse).

B stellt den Gesamt-Organismus des Kropfträgers oder Kretinen dar, mit Ausschluss der Drüsen mit innerer Sekretion.

C die Schilddrüse,

D die übrigen Drüsen mit innerer Sekretion.

Die Bedeutung des Weges *NAB* ist, zum mindesten für den Kretinismus, erwiesen und der Umweg *NACB* (kongenitale Schädigung

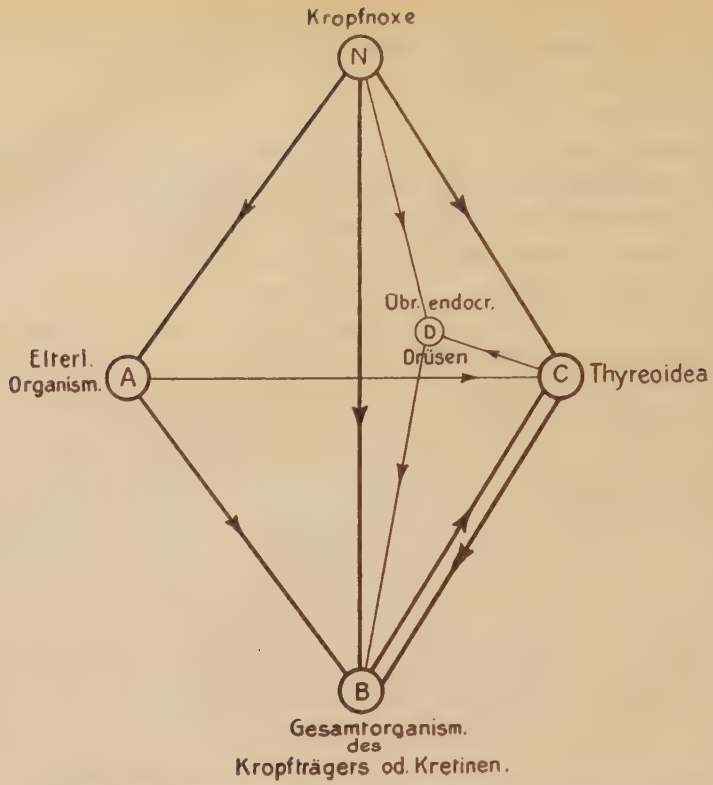


Fig. 1. Schema der Beziehungen zwischen Kropfnoxe und Organismus des Kropfträgers.

der kindlichen Schilddrüse) durch statistische Erhebungen (Pfaundler), zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht.

Der Weg *NB* von der Kropfnoxe direkt zum Organismus und der Weg *NDB* über die Beeinflussung der übrigen endocrinen Drüsen zum Organismus ist theoretisch sehr wohl denkbar und findet eine Stütze in gewissen Unterschieden zwischen Athyreose und Kretinismus. Eine Variante *NCDB:* Beeinflussung der übrigen innersekretorischen Drüsen via Schilddrüse hat eine vielleicht noch grössere Bedeutung als der Weg *NDB* (Geschlechtsdrüsen, Nebennieren!)

Im Weg *NCB* ist der Schenkel *BC* doppelsinnig gezeichnet.

Nach Vorstellungen, die immer mehr Geltung erlangen, wird die Schilddrüse nämlich durch den Umweg über *B* von der Kropfnoxe zu erhöhter Tätigkeit veranlasst und schliesslich so geschädigt, dass ihre Insufficienz auf den Organismus in Form der Hypothyreose zurückwirkt. Der Gang der pathologischen Einwirkungen wäre also *NBCB*. Es wäre aber ein Irrtum, diesen Weg, wie manche

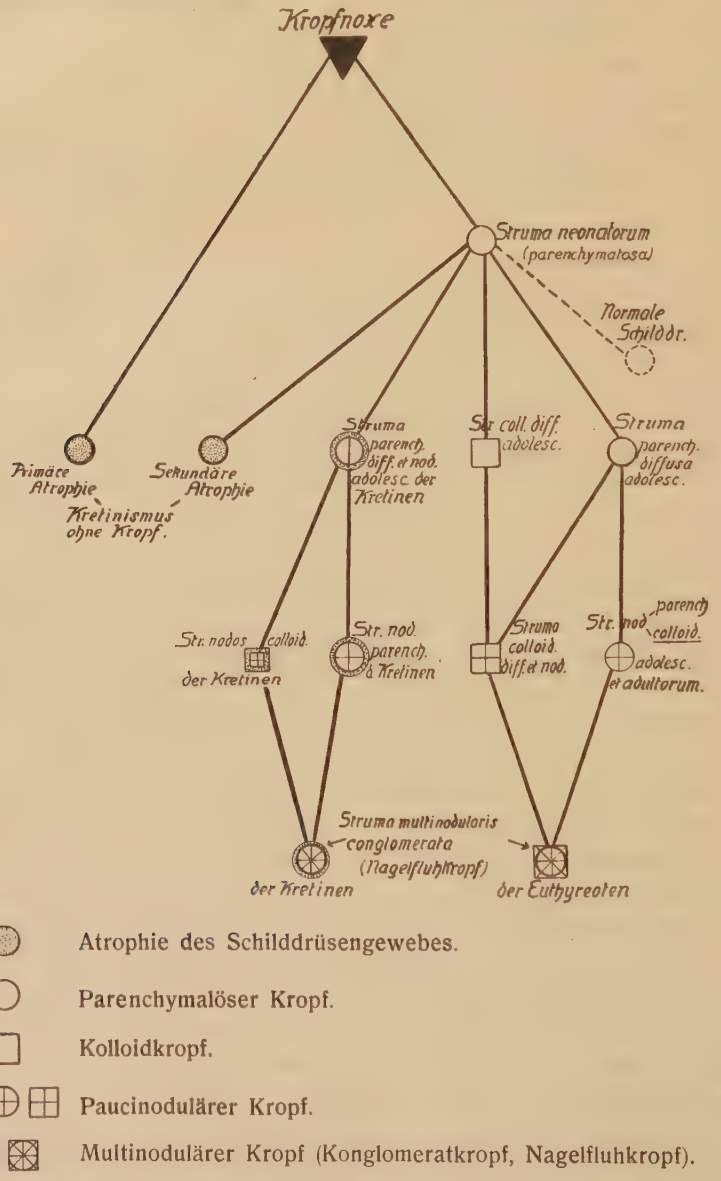
es sich vorstellen, als den einzigen anzusehen. Die Schilddrüse kann, so gut wie der übrige Organismus, direkt von der Kropfnoxe geschädigt werden, denn derartige elektive Einwirkungen sind uns aus der ganzen Pathologie bekannt. Für eine solche direkte Einwirkung *NC* spricht die bei Kretinen ohne Kropf schon in früher Kindheit festgestellte Atrophie der Schilddrüse. Es ist für diese Fälle nicht bekannt und war auch in unsern Beobachtungen anamnestisch nicht feststellbar, dass vor der Atrophie das Stadium eines als kompensatorisch aufzufassenden Kropfes bestanden hätte. Wir müssen also, so lange ein solcher Beweis nicht erbracht ist und so lange es nicht erwiesen ist, dass ein funktionelller Reiz ein Organ unmittelbar zur Atrophie bringen kann, den Weg *NCB* mit gleichem Recht postulieren, wie die Wege *NB* und *NBCB*.

Um jede Unklarheit zu vermeiden, wollen wir hier noch einmal darauf hinweisen, dass wir uns nur mit den *örtlich gebundenen*, mit der Kropfnoxe irgendwie zusammenhängenden Störungen befassen, und somit Erkrankungen *ohne geographische Bindung*, wie die gewöhnliche Idiotie, die Little'sche Krankheit, den Mongoloidismus, die Chondrodystrophie usw. aus dem Spiele lassen werden, obschon dieselben zufällig einmal mit Kropf oder Kretinismus zusammen vorkommen können. Wir betonen dies deshalb, weil Kutschera neulich in den Begriff »endemische Dystrophie« verschiedenes unterbringt, was nicht örtlich gebunden ist und daher mit der Kropfendemie nichts zu tun hat.

Das von uns zu bearbeitende pathologische Gebiet ist, abgesehen von einigen Grenzstreitigkeiten durch die jahrhundertelange Beobachtungen und durch die Statistik scharf genug abgegerenzt. Pfaundler hat den Zusammenhang von endemischem Kropf und endemischem Kretinismus kürzlich auch durch die modernen Methoden der Statistik erwiesen. Kropf und Kretinismus zeigen nach seinen Berechnungen einen fast maximalen Grad von Syntropie (Korrelation), nämlich 41,6 — d. h. die beiden Zustände werden 41,6 mal häufiger an einem Individuum vereint getroffen, als zu erwarten wäre, wenn sie nichts mit einander zu tun hätten.

Die Beurteilung dieses Zusammenhanges und die Abgrenzung des Kretinismus von zufällig im Endemiegebiet vorkommenden anderweitigen Konstitutionsanomalien und cerebralen Störungen erfordern allerdings lange Erfahrung an einem reichlichen Kretinenmaterial. Auch der Geübte wird ab und zu auf Fälle stossen, deren Einreihung schwierig ist, so leicht sich auch der Durchschnittskretine als solcher erkennen lässt. Das Beobachtungsmaterial, auf das sich unsere eigenen Untersuchungen stützen, ist gerade deshalb wertvoll, weil es in den staatlichen Armenanstalten unserer steten Beobachtung zugänglich, neben Hunderten von klassischen Kretinen auch jene Grenzfälle enthält, und ferner Fälle, die von vornherein ausserhalb des Bereiches der endemischen Gebundenheit fallen.

Wir schicken den weiteren Erörterungen eine Darstellung der Zusammenhänge der einzelnen Kropfformen voraus, wie sie sich besonders aus dem Studium des Materials einer schwer verkropften Gegend ergibt. Diese Zusammenstellung lässt insbesondere auch die Stellung erkennen, welche die verschiedenen Formen des Kretinismus im Rahmen der endemischen Thyreopathie einnehmen.



Atrophie des Schilddrüsengewebes.

Parenchymalöser Kropf.

Kolloidkropf.

Paucinodulärer Kropf.

Multinodulärer Kropf (Konglomeratkropf, Nagelfluhkropf).

Fig. 2. Schematische Darstellung der Beziehungen zwischen den einzelnen Kropfformen.

II. Fragestellung und Untersuchungstechnik.

Die Frage, welche von der pathologischen Physiologie des Kropfes zu beantworten ist, heisst kurz gefasst: Wie unterscheidet sich der Träger eines endemischen Kropfes, bezw. der Kretine jeder Rasse in den Funktionen seines Organismus vom normalen Rassendurchschnitt? Zu ihrer Beantwortung sind vor allem die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

1. Allgemeiner Habitus.
2. Verhalten von Psyche und Intellekt.
3. Verhalten der Sinnesorgane.
4. Verhalten der Tegumente und Hautanhänge.
5. Verhalten des Skelettes.
6. Verhalten des Nervensystems.
7. Verhalten des Zirkulationssystems
8. Verhalten der Geschlechtsorgane.
9. Verhalten des Blutes. a) morphologisch, b) chemisch, c) physikalisch, d) biologisch.
10. Verhalten des Stoffwechsels. a) Stickstoffumsatz, b) Kohlensäurebildung.
11. Jodhaushalt.
12. Verhalten der Kropfsubstanz a) morphologisch, b) biologisch.

Als Kontrollmethoden haben wir selbst neben der allgemeinen klinischen Untersuchung verwendet:

1. Die Bestimmung des Grundumsatzes (O-Verbrauch und CO_2 Bildung).
2. Das Rattenexperiment nach Ascher-Streuli am Armvenenblut, dem Venenblut der Struma und dem Kropfgewebe.
3. Den Kaulquappenversuch nach Gudernatsch an der Kropfsubstanz.
4. Die Bestimmung der phagocytoseerregenden Eigenschaften des Blutserums.
5. Die photochemische Serumuntersuchung nach Kottmann.
6. Die Bestimmung des Jodspiegels im Blut.
7. Die Kapillarmikroskopie.
8. Die morphologische Untersuchung des Blutes.
9. Die Sekungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.
10. Die histologische Untersuchung des Kropfes.
11. Die Jodbestimmung an demselben.

III. Die drei funktionellen Gruppen.

Auch wenn wir die Schilddrüsenfunktion nicht von vornherein zur Grundlage der Einteilung machen wollten, so drängt sich dieses Kriterium doch bei näherer Betrachtung für eine erste, summarische Einteilung ganz von selbst auf. Wir unterscheiden darum:

1. Den klinisch euthyreoten endemischen Kropf. Derselbe zeigt ein im Rattenversuch gut (Kolloidkropf) bis wenig (mikrofollikuläres Adenom) wirksames Kropfgewebe und, beim Adenom, eine hinlängliche Menge leistungsfähigen Restgewebes. Die Kaulquappenversuche stimmen im ganzen mit den Rattenversuchen überein. Auf den Neonatenkropf und auf gewisse Pubertätskröpfe reagiert die Kaulquappe zum Teil wegen der Kolloidarmut des Gewebes wenig (Wegelin und Abelin). Das Armvenenblut zeigt sich im Rattenversuch als schwach (Kolloidkropf) oder nicht (manche Adenome) aktiv, verhält sich also im letzteren Falle wie Normalblut. Phagocytose und Jodspiegel des Blutes sind normal, bezw. sie liegen an der untern Grenze des Normalen. Haemoglobingehalt und Zahl der roten Blutkörperchen sind meist normal, das weisse Blutbild ebenfalls, abgesehen von einer leichten Vermehrung der Lymphocyten. Die Blutkörperchen-Senkung weicht bei unkompliziertem Kropf nicht typisch von der Norm ab, die Kottmann'sche Reaktion ebenfalls nicht. Der Grundumsatz ist dem Gaswechsel nach normal, d. h. mit wenigen Ausnahmen innerhalb von $\pm$ 10% liegend. Es ist mit andern Worten mit keiner der üblichen klinischen Untersuchungsmethoden möglich, eine grundsätzliche Abweichung vom normalen Verhalten festzustellen. Die Schilddrüsenfunktion ist normal, gleichviel ob sie vom kropfigen Gewebe (diffuser und knotiger Kolloidkropf) oder hauptsächlich von dem noch vorhandenen Restgewebe (Mikrofoll. Adenom) geleistet werde.

2. Den sekundär hyperthyreoten endemischen Kropf. Die oben erwähnten Untersuchungsmethoden zeigen am Kropfgewebe im allgemeinen die Zeichen gesteigerter Aktivität, mit einigen seltenen von Wegelin und Abelin und von Branovacky festgestellten Ausnahmen. Das Armvenenblut gibt im Rattenversuch einen ausgesprochenen positiven Ausschlag, nicht aber im Kaulquappenversuch. Die Phagocytose ist erhöht, die Kottmann'sche Reaktion weist auf abnorm feine Dispergierung hin. Der Gaswechsel ist stets deutlich, bisweilen maximal gesteigert. Das klinische Bild geht vom einfachen cardiovasculären Erethismus bis zum ausgesprochenen Bilde der Basedow'schen Struma, wobei der

Hauptunterschied dem genuinen Morbus Basedowii gegenüber in dem Fehlen oder der weniger starken Ausbildung des Exophthalmus liegt. Die sekundäre Hyperthyreose kann sich zu jedem Typus des endemischen Kropfes gesellen. Sie ist am seltesten im Zentrum der Endemie (in Bern z. B. bloss 2—3% der zur Operation kommenden Kröpfe), am häufigsten in den Gebieten, in denen der diffuse, nicht zum Kretinismus führende Kropf vorherrscht (angeblich bis zu 50% in gewissen Gegenden der Vereinigten Staaten Nordamerikas). Bei Basedowifizierung von Adenomknoten wird auch von « toxischem Adenom » gesprochen.

Das auslösende Moment der Hyperthyreose ist oft in Jodmedikation gelegen (schon von der Tagesdose von 0,5 mgr. weg). Bei Jodzufuhr in physiologischen Grenzen (ca. 0,05 mgr. pro Tag), ist die Morbidität an Basedowkropf nicht nachweislich höher als ohne künstliche Jodzufuhr.

3. Die hypothyreoten endemischen Strumen und die Kretinen. Hier finden wir im ganzen Habitus, im Zustande des Intellektes, im Skelettbau, im Integument, im Stoffwechsel eine Anzahl von Kennzeichen ungenügender Schilddrüsenfunktion, bis zum Bilde des beinahe völligen Schilddrüsenmangels. Die Erscheinungen sind aber in der Mehrzahl der Fälle nicht diejenigen der reinen congenitalen Athyreose, so dass die Mitwirkung anderer Momente erörtert werden muss. Es sind zwei Gruppen von Fällen auseinanderzuhalten, auf deren charakteristische Unterschiede Maffei und Rösch schon 1844 hingewiesen haben.

a) Kretinen ohne klinisch nachweisbaren Kropf. Dieselben sind gekennzeichnet durch Zwergwuchs, Affengesicht mit gekürzter Schädelbasis, Bescheidenheit der Genitalentwicklung, Einschränkung des Intellektes vom Nullpunkt aufwärts bis zu einem gewissen Grad von Mutterwitz, aber stets mit ungenügender sozialer Verwendbarkeit. Haut stets trocken, bisweilen myxödematös, bisweilen atrophisch, Grundumsatz tief, Jodspiegel im Blute niedrig, Phagocytose etwas herabgesetzt. Schilddrüse palpatorisch und histologisch stark atrophisch, bisweilen mit kleinsten Kropfknötchen. Nie völlige Aplasie. Das atrophische Schilddrüsengewebe im Kaulquappenversuch noch deutlich wirksam.

b) Kretinen mit Kropf. Klinisch und in Bezug auf den Intellekt gekennzeichnet durch die ganze Stufenleiter von dem knapp noch euthyreoten Kropfträger bis zum kropfigen Vollkretinen mit Zwergwuchs, der sich vom Kretinen ohne Kropf nur durch seine in der Regel adenomatösen oder sekundär degenerierten Kropfknoten unterscheidet. Haut teils myxödematös, teils

atrophisch, mit Uebergang zum Normalzustand. Grundumsatz im Durchschnitt herabgesetzt, bisweilen sich noch in den normalen Grenzen von ± 10% bewegend*), Phagocytose normal oder leicht herabgesetzt, Jodspiegel im Blute in den schweren Fällen herabgesetzt. Die Schilddrüse ist selten kolloid, meist parenchymatös verändert. Im jugendlichen Alter ist die Veränderung in leichteren Fällen diffus, in schwereren Fällen schon sehr früh knotig, mit mehr oder weniger schwerer Atrophie des spärlichen Restgewebes (Wydler). In gleicher Weise wie das klinische Bild ohne scharfe Grenze in den Normalzustand übergeht, so findet sich auch beim Restgewebe der kropfigen Kretinen ein allmähliger Uebergang zu dem Verhalten des Restgewebes beim nichtkretinösen Kropfträger, und man kann sich deshalb in manchen Fällen sowohl vom klinischen, wie vom histologischen Standpunkte aus darüber streiten, welcher Kategorie ein Fall zuzuteilen sei. Wenn Kutschera von einem Teil der Kretinen sagt, dass ihm an der Schilddrüse gar nichts fehle, so mag daran das richtig sein, dass die betreffenden Kretinen keine greifbaren Kröpfe haben. Ohne eine histologische Untersuchung des Restgewebes und des Knotengewebes lässt sich aber über das Verhalten der Schilddrüse nichts Bestimmtes aussagen und lässt sich besonders ihre Atrophie nicht ausschliessen.

Auch das histologische Bild kann freilich in Grenzfällen den Ausschlag nicht geben. Massgebend ist schliesslich das, das der Organismus aus dieser Schilddrüse herausholen kann, selbst wenn sie histologisch nicht mehr intakt ist.

Mit der eben skizzierten Einteilung in drei funktionelle Gruppen sind die Erklärungsschwierigkeiten nicht behoben. Eine eingehendere Besprechung der drei Gruppen wird dies zeigen.

Wir beginnen wieder mit der Gruppe der euthyreoten Kröpfe. Die Uebergänge nach oben, nach der Hyperfunktion hin, werden wir bei der Struma basedowificata besprechen. Die Uebergänge nach unten, nach dem Hypothyreoidismus hin, verlangen eine besondere Besprechung. Wir müssen hier zwei Dinge auseinanderhalten:

a) Eine sozusagen episodische, mehr oder weniger vorübergehende Unterfunktion leichten Grades, besonders bei kropftragenden Mädchen zur Zeit der Pubertät und bei Frauen zur Zeit des Klimacteriums (Hotz, Marannon). Solche Fälle entsprechen dem zuerst von Hertoghe beschriebenen Typus, bezw. der «petite insuffisance thyroïdienne» von Léopold Lévi. Ob die

*) wobei die Untersuchungsresultate sich nur auf die leichteren und mittelschweren Fälle beziehen, da die schweren Fälle nicht untersucht werden können.

zu diesem Symptomenbild gerechneten Symptome: Trockenheit der Haut, leichte Gedunsenheit der Lider, Schübe von Oedemen, Kältegefühl und kalte Extremitäten, Metrorhagien, Genitalinsuffizienz, Gelenkbeschwerden, Obstipation, Kopfschmerz, Mattigkeitsgefühl, Gedächtnisschwäche, wirklich auf die Schilddrüse zurückzuführen sind, das kann im einzelnen Falle nur durch eine vorsichtige Schilddrüsentherapie entschieden werden. Wir haben den Eindruck, dass nicht nur das klassische Myxoedem der mittleren Jahre, sondern auch die genannten leichten episodischen Insuffizienzerscheinungen in Kropfgegenden seltener sind, als in kropfarmen Ländern.

b) Eine konstitutionelle Form der Insufficienz. Trotzdem sich ausgesprochene krankhafte Zustände ausser dem Kropf nicht feststellen lassen, so hat man doch den Eindruck, dass dass die Bevölkerung stark verkropfter Gegenden einen andern Charakter hat, als die rassengleiche Normalbevölkerung. Das Aussehen der Haut, die ganze Maske, das psychische Verhalten weisen sozusagen auf die Nähe der Kretinismus hin, ohne dass man diese Kropfträger auch nur als Halbkretinen bezeichnen könnte. Wäre nicht der allmählige Uebergang dieses Typus bis zum Typus der Kretinen mit atrophischer Schilddrüse, so würde man nicht ohne weiteres an Schilddrüseninsufficienz denken, da das Bild dieser Grenzfälle kaum an Myxoedem erinnert. Am Skelett müsste man nach den Untersuchungen von Heller, Holmgren, Wegelin und andern bei einer verkropften Bevölkerung eine Neigung zu Minusvarianten annehmen, im Gegensatz zu der durch den Basedow geschaffenen Neigung zu Plusvarianten. Als Rasseneigentümlichkeiten lassen sich diese Veränderungen nicht deuten, da die endemische Thyreopathie im Gegensatz zur Rasse örtlich gebunden ist. Dabei möchte ich aber nicht ablehnen, dass ganz allgemein das Verhalten der endocrinen Drüsen bei der Ausbildung der Rassencharaktere eine gewisse Rolle spielt.

Aus dem Gesagten ist zu schliessen, dass der Zustand der endemischen Verkropfung zweifellos eine pathologische Beeinträchtigung der Bevölkerung bedeutet, selbst wenn man bei der pathologisch-anatomischen Durchforschung ausser dem Kropf keine greifbaren Veränderungen findet. In diesem Sinne hat der Ausdruck «endemische Dystrophie» eine gewisse Berechtigung, welches auch der Mechanismus dieses Vorganges sei.

Hier ist auch der Anlass gegeben, die Frage des Kropfherzens zu berühren, welche von Wegelin kürzlich einer kritischen Besprechung unterzogen worden ist.

Dass aus diesem Begriffe alles auszuschalten ist, was sich durch Vorgeschichte und patholgischen Befund auch ohne Kropf erklärt, das ist selbstverständlich, wird aber vielleicht nicht immer genügend berücksichtigt.

Der grösste Teil von dem, was übrig bleibt, ist auf hyperthyreote Zustände zurückzuführen. Dieselben beeinflussen das Herz einerseits via Nervensystem durch Arbeitshypertrophie, andererseits wirken sie direkt toxisch auf den Herzmuskel. Der Umstand, dass die Einwirkung auf das Herz der klinischen Intensität der Basedow-Erkrankung nicht parallel geht, lässt sich entweder auf extrathyreoidale mitwirkende Momente, oder auf eine individuelle Empfindlichkeit des Herzens zurückführen.

Dass eine Hypothyreose als solche zu anatomischer Herzvergrösserung führt, das ist unwahrscheinlich, da eine solche sogar bei Athyreose in der Regel fehlt. Sie ist bei jugendlichen Kretinen in der Regel auch nicht vorhanden, und an den Herzveränderungen älterer Kretinen sind meist Gefäßschädigungen und anderweitige Organveränderungen schuld, nicht der Kretinismus als solcher. Diesen kann man nur für die Schlaffheit des Herzmuskels verantwortlich machen (Oswald). Bemerkenswert ist in der Tat, dass wir beim Kretinen den Blutdruck in der Regel niedrig finden.

Für das euthyreote Kropfherz bleibt nach den vorliegenden anatomischen Befunden (Wegelin) nicht mehr sehr viel übrig. Ein Teil fällt trotz abweichender Ansichten dem mechanischen Kropfherz zu, das man wohl etwas voreilig glaubte begraben zu sollen. Andere Fälle gehören schon als Grenzfälle einem unvollständigen Hyperthyreoidismus an. Viel wichtiger sind die Feststellung über das Kropfherz der Neonaten (Feer, Guggisberg, Wegelin) und die Tatsache der Herzvergrösserung beim Rattenkropf, für welche weder hyperthyreote, noch mechanische Momente wahrscheinlich sind. Hier muss man entweder auf eine besonders den Herzmuskel treffende Dyssekretion, oder auf eine in ihrem Mechanismus nicht leichter zu erklärende direkte Wirkung der Kropfnoxe zurückgreifen. Diese beiden letzteren Erklärungen lassen die Möglichkeit offen, dass es auch beim Erwachsenen ein weder hyperthyreotisches, noch mechanisches, sondern sozusagen idiopatisches Kropfherz gibt, dessen Häufigkeit allerdings, den pathologisch-anatomischen Befunden in Bern nach, eine sehr geringe sein muss. Andersartige Feststellungen müssten durch geographische Verschiedenheiten in der Kropfnoxe erklärt werden, wenn wir den schwankenden Boden der Hypothese betreten wollen.

Bevor wir zur Besprechung der beiden andern Gruppen übergehen, müssen wir einige allgemeine Ueberlegungen über den Begriff der Ueber- und der Unterfunktion vorausschicken.

Gley hat 1913 die Frage gestellt, ob überhaupt bei den endocrinen Drüsen von Ueber- und von Unterfunktion die Rede sein könne. Er kam zum Schlusse, dass diese Begriffe besonders von klinischer Seite allzu leicht und ohne Ueberlegung angewendet werden und dass das beim Hoden von Pézard und ihm gefundene Gesetz des «Alles oder Nichts», eine Unterfunktion nur schwer erklären lasse. An dieser Kritik ist jedenfalls das noch heute richtig, dass man diese Begriffe allzu leicht als einen Helfer aus diagnostischen Nöten ansieht, und sich durch die aufs geratewohl gestellte Diagnose: «Störung der innern Sekretion», zu oft nutzlosen therapeutischen Versuchen veranlassen lässt.

Wenn wir die Ueberfunktion als ein einheitliches Phänomen auffassen und von jeder feinern Unterscheidung absehen, so müssen wir feststellen, dass Mensch und Tier vorübergehend künstlich hyperthyreoidisiert werden können. Beim Menschen lässt sich das graduelle Zurückgehen des sicher hyperthyreotischen Anteils im Basedow'schen Krankheitsbilde proportional zur Reduktion der Schilddrüse nur durch die Annahme einer quantitativen Störung erklären, unbeschadet der Tatsache der besondern nervösen Einstellung des Basedow-Kranken. Wir können sogar, wie der Rattenversuch zeigt (Branovacky), das Blut des Basedow-Kranken durch dasjenige schwer hypothyreoter Kretinen in vitro neutralisieren, woraus wir schliessen müssen, dass das eine, wenigstens im wesentlichen, hyperthyreot, das andere im wesentlichen hypothyreot ist. Damit haben wir schon ausgesprochen, dass wir auch eine Unterfunktion annehmen müssen. Wir haben schon lange betont, dass das für die Geschlechtsdrüsen aufgestellte Gesetz des Alles oder Nichts für die Schildrüse nur eine beschränkte Geltung haben kann. Der Grenzwert, von dem aufwärts die Funktion eine normale ist, muss bei der Schilddrüse weiter vom Nullwert entfernt sein, als bei den Geschlechtsdrüsen, die Breite der Hypofunktion also eine grössere.

In ihren letzten Arbeiten haben nun Pézard und Gley das Gesetz auch für den Hoden etwas eingeschränkt und haben festgestellt, dass unterhalb des globalen Schwellenwertes die Wirkung des Hormons sich je nach der eingepflanzten Menge von Hodengewebe abgestuft, so dass für die verschiedenen Wirkungen des Sekretes verschiedene Schwellenwerte (des seuils différentiels)

vorhanden sind. Es gibt also in der Tat eine Hypofunktion und zwar folgt dieselbe in ihren Aeusserungen bestimmten Gesetzen. Gley wendet das Prinzip der seuils différentiels nun auch auf die Schilddrüse an und sucht mit demselben die Dissoziation der Erscheinungen beim Myxoedème partiel von Brissaud zu erklären. Die Tierversuche von Champy und Drzevicki bestätigen die Tatsache der fraktionierten Wirkung von Schilddrüsenpräparaten an der Kaulquappe. Mit der Vorstellung der seuils différentiels bringt Gley 1925 endlich die Annahme einer Pluralität von Sekreten mit verschiedenen Schwellenwerten in Verbindung.

Wir selbst haben die Vermutung einer Multiplizität der Sekrete seit 1921 geäussert und damit die Vorstellung einer in gewissen Fällen von der Norm abweichenden Mischung der einzelnen Komponenten, eines «Mischungsdysthyreoidismus» oder «relativen Dysthyreoidismus» verbunden. Wir müssen in der Tat annehmen, dass das Sekret den Anforderungen von Altersstufe, Geschlecht und Tierart angepasst ist, und können uns vorstellen, dass selbst bei einer weitgehenden Uebereinstimmung desselben in der ganzen Tierreihe doch gewisse feinere Unterschiede bestehen, und dass z. B. das Sekret der Menschenschilddrüse für die Kaulquappe oder das Kaninchen nicht völlig adequat ist, trotzdem es grosso modo Schilddrüsen-Wirkung zeigt (Swingle). Verbinden wir diese Vorstellung mit derjenigen von Gley von den seuils différentiels der verschiedenen Komponenten, so erhalten wir sehr weitgehende Möglichkeiten für die Erklärung der so auffallenden Dissoziation gewisser im wesentlichen thyreogener Krankheitsbilder. Beobachtungen von Wegelin und Abelin und von Branovacky bei den Kaulquappenversuchen scheinen dieser Vorstellung eine experimentelle Stütze zu geben. Es ist aber auf Grund allgemeinnaturwissenschaftlicher Ueberlegungen sehr wohl denkbar, dass die Drüse unter gewissen Umständen von der Norm noch weiter abweicht und ein zwar dem normalen Sekret wesensähnliches, aber doch von demselben in seiner chemischen Konstitution abweichendes, d. h. ein wirkliches Dyssekret produziert, bei dem die physiologischen Hauptwirkungen von gewissen pathologischen Nebenwirkungen begleitet sind («absoluter Dysthyreoidismus» nach unserer Definition von 1921). Wie man sich dieses Sekret vorstellt (unreifes, überreifes Sekret usw.), darüber zu streiten, ist vorläufig überflüssig, da wir keine greifbaren Unterlagen hierfür besitzen. Weder die chemische, noch die histologische Untersuchung, noch die experimentelle Forschung erlaubt

es bis jetzt, den positiven Beweis einer absoluten Dyssekretion zu erbringen.

Trotz der grundsätzlichen Anerkennung der Möglichkeit einer solchen Dysfunktion können wir nicht soweit gehen wie Lucien, Parisot, Richard und andere, welche alle Funktionsstörungen nun kurzweg zu Dysthyreosen machen wollen. Weitaus die meisten der uns bekannten Funktionsstörungen zeigen ausgesprochen den Charakter eines «zu viel» oder eines «zu wenig», und das «Dys»-Moment kann sich nur auf die besondere Färbung des Krankheitsbildes beziehen.

Nach diesen Zwischenbemerkungen gehen wir zu der Besprechung der zweiten Hauptgruppe über.

Die hyperthyreoten endemischen Strumen sind, wie oben bemerkt, sämtlich als basedowifizierte Strumen zu bezeichnen, gleichviel ob die Basedowifizierung, das «toxischwerden», eine diffuse Struma oder einen Kropfknoten betrifft.

Es ist hier nicht der Ort, das ganze Basedow-Problem aufzurollen. Ich beschränke mich deshalb auf einige ausschliesslich die endemische Struma betreffende Bemerkungen.

Auf der einen Seite sehen wir, dass der endemische Kropf sozusagen der Antagonist des genuinen Basedow ist. Der letztere kommt zwar in Kropfgegenden auch vor, aber umso seltener, je mehr wir uns dem Zentrum der Endemie nähern. So ist er in Bern schon seltener als in Basel, und betrifft dort, wenn man nur die einheimischen Patienten berücksichtigt, nicht mehr als 1—2 % der zur Operation gelangenden Fälle von Struma.

Andererseits liefert die endemische Struma die Grosszahl der Fälle von Jod-Basedow. Während von den meisten Menschen mit normaler Schilddrüse unglaubliche Jodmengen ohne jede thyreotoxische Störung vertragen werden, so lösen beim Kropfträger oft schon Dosen von ½—1 mgr.täglich einen Monate, wenn nicht Jahre dauernden Jod-Basedow aus.

Dieser Unterschied zwischen dem normalen Menschen und dem Kropfträger ist zum ersten Mal 1860 in der Diskussion der Académie de médecine in Paris über den Bericht von Rilliet in Genf festgestellt worden.

Dabei trifft der Jod-Basedow immerhin nur einen kleinen Prozentsatz der Jod zu sich nehmenden Kropfträger. Wir müssen darum auch hier, wie beim genuinen Basedow, eine individuelle, wie schon alte Beobachtungen gezeigt haben, bisweilen hereditäre Prädisposition annehmen. Dieselbe wird nach operativer Entfernung oder Einschränkung des toxischen Gewebes wieder latent,

weil der Patient einer normalen Sekretmenge gegenüber tolerant ist. Mit der allgemeinen Disposition allein kommen wir aber nicht aus. Die toxischen Adenomknoten zeigen bei der Operation bisweilen schon makroskopische Veränderungen von geradezu entzündlichem Aussehen, so dass wir eine an das Kropfgewebe selbst gebundene Idiosynkrasie annehmen müssen. Wir möchten sogar, auf Grund der Vergleichung dieser Fälle mit vielen Hunderten von nicht toxischen Adenomen, dieser örtlichen Prädisposition eine mindestens ebenso grosse Bedeutung beimessen, als der Einstellung des Nervensystems.

Ueber die Struma basedowificata Norwegens und Nordamerikas kann ich mich nicht aus eigener Erfahrung äussern. Den vorliegenden Mitteilungen und dem allgemeinen Charakter der Kropfendemie entsprechend ist sie öfter diffus, als knotig. Wie die endemische Struma überhaupt, so scheint man auch die Struma basedowificata, um mich botanisch auszudrücken, ihre Standortformen zu haben.

Die beiden Haupttatsachen in der Basedowifizierung sind die, dass sich jeder Typus des endemischen Kropfes (mit Ausnahme der sekundären Degeneration) basedowifizieren lässt und ferner, dass die Basedowifizierung mit und ohne Einwirkung von Jod zu Stande kommen kann. Jodbasedow und toxisches Adenom sind darum so wenig synonyme Begriffe, wie diffuse Basedowstruma und genuiner Basedow. Die Auffassung der Struma basedowificata oder wenigstens des toxischen Adenoms als einer Hyperthyreose und des genuinen Basedow, als einer Dysthyreose (Plummer) erleichtert die Erklärung von manchen klinischen Beobachtungen. Sie ist aber schwer anwendbar auf den diffusen basedowifizierten (d. h. ursprünglich banalen), bisweilen auch histologisch genuin aussehenden Kropf des nordamerikanischen mittleren Westens und auf ähnliche Beobachtungen bei uns. Hier ist eine scharfe Trennung von Hyper- und Dysthyreose im Plummer'schen Sinn weder mit Rücksicht auf die Genese, noch in Bezug auf das klinische Bild möglich. Darum wollen Crile und seine Schüler von der Plummer'schen Zweiteilung nichts wissen.

Eines der Hauptprobleme der Struma basedowificata bleibt also noch offen und harrt der weiteren Prüfung durch die kombinierte Anwendung der verschiedenen klinischen und Laboratoriumsmethoden.

Wir kommen zur Besprechung der hypothyreoten Zustände bei der endemischen Thyreopathie: Kretinismus ohne und mit Kropf.

Zwei Dinge sollten wir hier erklären können:

a) Die Unterschiede zwischen Kretinismus und dystopischer bezw. vollständiger Thyreoaplasie.

Wie Wegelin bemerkt, gibt es ein reines Bild des Athyreoten, ein für alle Fälle passendes Modell nicht. Auch beim angeborenen Athyreoten findet man, wohl infolge kleiner noch vorhandener dystopischer Schilddrüsenreste, deutliche Abstufungen im Krankheitsbilde. Immerhin lässt sich allgemein sagen, dass die Persönlichkeit hier schwerer geschädigt ist, als bei vielen somatisch selbst schweren Kretinen. Der myxoedematöse Typus kommt durchgehends schärfer zum Ausdruck, während das Skelett gracilere Formen zeigt, als bei manchen (besonders Kropf tragenden) Kretinen.

Zwischen dem Kretinen mit atrophischer Schilddrüse und dem sog. Athyreoten sind die Unterschiede nicht sehr auffallend, und sie erklären sich zum Teil ohne weiteres daraus, dass der erstere immer noch mehr Schilddrüse besitzt, als die schweren Fälle von Thyreoaplasie, und dass dieser Schilddrüsenbesitz nur nach und nach degeneriert. Der Thyreoaplasiker zehrt während seines intrauterinen Lebens an der normalen Schilddrüse seiner Mutter und ist nach der Geburt plötzlich beinahe auf nichts gestellt. Der Kretine hat intrauterin meist weniger von der Schilddrüse seiner in der Regel kropfigen Mutter als der Athyreote, nimmt aber in das extrauterine Leben noch einen bescheidenen eigenen Vorrat mit.

Der Kretine mit Kropf weicht vom thyreoaplasischen Individuum meist noch stärker ab, da er über einen grössern Vorrat von Gewebe verfügt als der kropflose Kretine, und da die Degeneration dieses Vorrates langsamer verläuft, als bei der primären Schilddrüsenatrophie, so dass das Skelett und die Genitalorgane sich besser entwickeln können und dass infolgedessen die kretinöse Maske weniger stark zum Arsdruck kommt, als beim kropflosen Kretinen. Man findet allerdings auch hier verschiedene Variationen, so z. B. Zwergkretinen mit relativ wenig ausgesprochenem Kretinenschädel, und umgekehrt relativ gut gewachsene Kretinen mit ausgesprochenem kretinösem Affengesicht und Myxoedem. Die myxoedematöse Veränderung der Haut ist beim kropfigen Kretinen viel weniger ausgesprochen, als beim Athyreoten. Wie wenig aber Skelettveränderungen und Hautveränderungen auch beim letzteren einander pararell gehen, das zeigt uns der Fall eines 13jährigen Mädchens, von 129,3 cm Körperlänge, ausgesprochenem Myxoedem, mässigem Intelligenzdefekt, aber ohne Einziehung der Schädelbasis, ein Fall, dem man mit Rücksicht auf sein Skelett Kretinen-

Charakter absprechen würde, der aber, wie die operative Kontrolle (bei Schilddrüseneinpflanzung) zeigt, an normaler Stelle keine Spur von Schilddrüse besitzt. Eine klinisch nicht nachweisbare Zungenstruma muss hier dem Skelett und dem Intellekt nachgeholfen haben.

Die Unterschiede zwischen Thyreoaplasie und Kretinismus sind nach dem Gesagten nicht so sehr grundsätzlicher als gradueller Natur und ihre Einschätzung ist durch die bei beiden Zuständen vorhandene Dissociation erheblich erschwert. Für ihre Erklärung kommen wir schon mit der Vorstellung der seuils différentiels ziemlich weit. Die übrigen zu berücksichtigenden Momente werden wir im weitern berühren.

b) Die ausgesprochene Dissociation im Krankheitsbilde des Kretinismus selbst. Bekannt ist dieselbe schon sehr lang, aber man hat ihr nur wenig Beachtung geschenkt. Die Anwendung des Prinzips der abgestuften Schwellen kann nur einen Teil der Erscheinungen erklären. Beim kastrierten Hahn zeigt sich bei der Restitution der sexuellen Attribute durch Hodeneinpflanzung eine bestimmte Reihenfolge. Die Dissociation hat hier nicht einen willkürlichen, sondern einen gesetzmässigen Charakter. Beim Kretinen, und zwar schon beim kropflosen Kretinen, ist die Dissociation eine anscheinend willkürliche. Bald treten die Skelettstörungen mehr hervor, bald mehr diejenigen des Intellekts, bald mehr die Gehörsstörung, bald mehr das Myxoedem. Das letztere wird bald früh, bald sehr spät, wenn überhaupt, durch Hautatrophie ersetzt. Die Persönlichkeit kann bei kretinistischen Zwergen ebensogut erhalten, als ausgelöscht sein, wie bei Kretinen mit normal grossem Skelett usw. Diese Regellosigkeit würde sofort erklärt, wenn man neben den seuils différentiels noch eine von Fall zu Fall verschiedene Zusammensetzung der Sekretkomponenten, ein Mischungsdysthyreoidismus annähme. Die Hypothese eines absoluten Dysthyreoidismus (s. oben) ist kaum nötig. Sie wird aber immerhin durch vereinzelte Beobachtungen mit starker Kropfentwicklung und psychischen Aufregungszuständen neben kretinistischen Stigmata nahe gelegt. Hier sind die Aufregungszustände weder hyper- noch hypothyreot, sondern stellen eine Erscheinung dar, welche ganz aus dem Bilde fällt.

Wir haben im Vorstehenden gesucht, die Erscheinungen des Kretinismus allein von der Schilddrüse aus zu erklären, weil dieselbe, soweit bis jetzt genaue Untersuchungen vorliegen, beim Kretinismus die einzige konstant und mehr oder weniger schwer geschädigte innersekretorische Drüse ist. Wir haben gesehen, dass

eine solche Erklärung für die wesentlichen Punkte mit Hilfshypothesen gelingt, welche in der Richtung der Entwicklung der endocrinologischen Forschung liegen.

Wir haben dabei nicht einmal die übrigen Drüsen mit innerer Sekretion zu Hilfe genommen, weil für ihre primäre Beteiligung anatomische Hinweise nicht vorliegen. Immerhin kann eine leichte anatomisch nicht nachweisbare Mitbeteiligung solcher Drüsen diesem oder jenem Fall eine besondere Färbung geben. Mehr Gewicht möchten wir auf die sekundäre Beteiligung gewisser innersekretonischer Organe legen, also auf den Weg *NCBD*. Es betrifft dies besonders die bei schwerer Schilddrüseninsufficienz mangelhaft entwickelten Geschlechtsdrüsen, deren Insufficienz ihrerseits wieder auf den Organismus zurückwirken muss. Die Beteiligung der übrigen innersekretonischen Drüsen tritt aber immerhin im gesamten Krankheitsbilde so sehr zurück, dass wir uns nicht berechtigt sehen, aus dem Kretinismus eine pluriglanduläre Störung kurzweg zu machen.

Welche Rolle spielt endlich die direkte Beeinflussung des Organismus durch die Kropfnoxe, also im Schema der Weg *NB*? Wir erwähnen diesen Faktor zuletzt, weil wir nur dadurch Uebersicht gewinnen, dass wir jeden Faktor für sich prüfen und zwar in der Reihenfolge, in welcher er einer klinischen und einer experimentellen Kontrolle zugänglich ist. Dies ist nun bis jetzt für die hypothetische Kropfnoxe am wenigsten der Fall, weil wir die Natur derselben noch nicht genügend kennen. E. Bircher hat allerdings Versuche gemacht, um den Einfluss dieser Noxe auf das Herz festzustellen. Für das Grundproblem: Hypothyreose oder direkte Wirkung der Kropfnoxe fallen solche Experimente aber ausser Betracht, weil wir die Schilddrüse nicht umgehen können ohne sie zu beseitigen, so dass wir dann gleich nicht nur eine Hypo-, sondern eine Athyreose schaffen. Höchstens könnte man versuchen zu prüfen, ob die Kropfnoxe bei intaktbleibender Schilddrüse kretinisiert. Weder die Experimente von Mc. Carrison, noch diejenigen von E. Bircher und andern lassen aber einen solchen Schluss zu. Wir sind darum auf indirekte Deduktionen angewiesen. Gibt es im klinischen Bilde des Kretinismus etwas, das wir mit Bestimmtheit weder von der Schilddrüse noch von einer andern endocrinen Drüse aus erklären können und darum einer direkten Beeinflussung des Organismus zuweisen müssen?

Wir haben schon das Kropfherz des Neonaten erwähnt. Hier versagen bis jetzt die übrigen Erklärungsversuche, und auch die Veränderungen des Mittelohrs und des innern Ohrs bei der so-

genannten kretinösen Taubstummheit können wir von der Schilddrüse aus nur schwer erklären. Hier könnte die Kropfnoxe eine direkte Rolle spielen.

Ist sie z. T. auch für die allgemeine Inferiorität der kropfigen Bevölkerung verantwortlich? Hilft sie mit, der kretinistischen Schilddrüseninsufficienz eine besondere Färbung zu geben? Alles das ist möglich, lässt sich aber bis jetzt nicht direkt beweisen. Die Abklärung lässt sich am sichersten dadurch schaffen, dass wir auch weiterhin klinisch, experimentell und pathologisch-anatomisch an einem grossen Kretinenmaterial prüfen, was sich der Schilddrüse zur Last legen lässt und was nicht. In diesem Sinne ist seit mehr als einem Jahrhundert pathologisch-anatomisch und seit über 40 Jahren auch experimentell das Nervensystem durchforscht worden, ohne dass sich bei Athyreose und Kretinismus wirklich spezifische Veränderungen vorgefunden hätten. In neuester Zeit ist auch die Kapillarmikroskopie herangezogen worden. Aus den zahlreichen Untersuchungen, die wir haben anstellen lassen, können wir für den Augenblick nur schliessen, dass zwar Anomalien verschiedener Art, besonders Kümmerformen, bei Kretinen sehr häufig sind, dass dieselben aber nichts Charakteristisches haben. Man kann völlig normale «Haarnadelbilder» auch bei schwerem Zwergkretinismus finden!

IV. Die Beziehungen zwischen pathologischer Anatomie und pathologischer Physiologie der endemischen Thyreopathie.

Wir haben zwar die Beziehungen zwischen pathologischer Anatomie und pathologischer Physiologie der endemischen Thyreopathie schon wiederholt gestreift, wollen aber der Uebersichtlichkeit halber die wichtigsten heutigen Auffassungen in einer Tabelle zusammenstellen und sodann das einigermassen feststehende auf Grund der neueren Arbeiten (besonders derjenigen von Graham, Wegelin und Abelin, Aschoff, Hellwig, Breitner, der von Eiselsberg'schen Schule und auf Grund unserer eigenen Untersuchungen) in einigen Sätzen zusammenfassen.

1. Von der beinahe jod- und kolloidfreien Neonatenstruma können wir auf Grund des klinischen Befundes schliessen, dass sie in der Mehrzahl der Fälle genügend funktioniert, auch wenn sie sich im Kaulquappenexperiment in der Regel als wenig aktiv erweist.

In den Fällen von späterem Kretinismus trägt sie allerdings wohl meistens den Keim zu der nachmaligen Insuffizienz schon früh in sich.

2. Bei der Struma diffusa parenchymatosa des Kindes- und Pubertätsalters mit ihrem geringen Jod- und Kolloidgehalt und der lebhaften Epithelwucherung finden wir meist klinisch ein euthyreotes Verhalten. Hyperthyreote Zustände sind, wenigstens im ausgesprochenen Endemiegebiet, meist nur angedeutet. Sie lassen sich aus dem histologischen Bilde nicht mit Zuverlässigkeit erkennen. Hypothyreote Erscheinungen sind im Gebiete der schweren Endemie nicht selten und nehmen nach der Peripherie desselben hin ab. Die funktionelle Diagnose lässt sich auch hier bisweilen aus dem histologischen Bilde stellen, aber nicht immer.

3. Bei der Struma diffusa colloides (macrofollicularis) des Kindes- und Erwachsenenalters finden wir sowohl Eu-, wie Hyperthyreoidismus, den letzteren als sekundäre Erscheinung. Das histologische Bild lässt eine Unterscheidnug bisweilen, aber durchaus nicht immer zu. Im Tierversuch wirkt diese Struma stärker als die andern Formen endemischer Strumen. Ungenügende Funktion wird bei ihr kaum beobachtet (Branovacky, Wydler).

4. Die Struma colloides nodosa, bezw. diffusa plus nodosa verhält sich wie Nr. 3, gehört aber einer etwas höhern Altersstufe an. Auch hier finden wir beinahe immer eu- oder sekundär hyperthyreotische Funktion, nur ganz ausnahmsweise Insufficienz-Erscheinungen.

5. Die Struma nodosa parenchymatosa (microfollicularis, tubularis und trabecularis) zeigt als solche die geringste Aktivität, d. h. sie trägt zur Aufrechterhaltung der Funktion in der Regel wenig. Die Funktion hängt hier, im Gegensatz zur Kolloidstruma, wesentlich von der Menge und Qualität des vorhandenen Restgewebes ab. Ist diese genügend, so ist der Träger Euthyreot, ist es insufficient, so ist er Halbkretine oder Kretine. Auch die Struma nodosa parenchymatosa kann, wie die Struma nodosa colloides, basedowifiziert, d. h. zum toxischen Adenom werden.

V. Das Kolloid-Problem.

Im Kolloidproblem berühren sich normale und pathologische Physiologie sehr eng. Das was uns heute als gesichert, bezw. als sehr wahrscheinlich erscheint, können wir in die folgenden Sätze fassen:

1. Das Kolloid ist das morphologisch darstellbare Sekret der Schilddrüse. Es enthält in einem Excipiens von Eiweisskörpern die physiologisch wirksame Substanz (oder das wirksame Substanz-

Synoptisch

der Beziehungen zwischen Form und Funkti

Wegelin (Langhans'sche Schule)		Aschoff		Breitner (v. Eiselsberg'sche Schule)		Bérard	
Path. anat.	**funct.**	**path. anat.**	**funct.**	**path. anat.**	**funct.**	**path. anat.**	**func**
Struma diffusa parenchymatosa (microfollic.) bes. Str. neonat. et adolesc.	meist eu, bisw. hypo.	*Str. diffusa* *a)* parenchym. *b)* microfoll. (zu den Colloidstrumen gezählt)	hypo bis hyper	Eutrophisch hyperrhoische Struma	hypo bis hyper	Hypertrophie parenchymateuse	
id. basedowiana	hyper (dys ?)	Struma diff. parenchymat. basedow.	hyper	Hypertrophisch hyperrhoische Struma	hyper	id.	
Struma diffusa colloides (macrofoll.) *a)* proliferans *b)* stationär	meist eu, selt. hypo, bisw. hyper.	Struma diff. colloides macrofollic. *a)* prolifer. *b)* non proliferans	hyper eu-hypo	*a)* Eutrophisch hyporhoische Struma *b)* Hypotroph.-hyporhoische Struma	hyper bis hypo	Hypertrophie colloide	
Struma nodosa adenomatosa parenchymat. (trabecularis tubularis microfollicul.)	hypo bis hyper (basedowificata.)	Struma adenomatosa simplex und basedowificata	hypo dys.			Adénome foetal (n. Woelfler)	
id. *colloides* *a)* proliferans *b)* stationär	id.	Struma nodosa colloides *a)* prolifer. *b)* non proliferans	hyper eu-hypo			Adénome colloide	

Abkürzungen: eu = Euthyreoidismus
hypo = Hypothyreoidismus
hyper = Hyperthyreoidismus
Dys = Dysthyreoidismus

Zusammenstellung

des Kropfes, nach verschiedenen Autoren.

Mc. Carrison		Williamson (Berry)		Mayo-Clinic (Plummer, Wilson, Boothby)		Crile-Clinic (Graham)	
path. anat.	funct.	path. anat.	funct.	path. anat.	funct.	path. anat.	funct.
Parenchymatous goitre	eu bis hypo	Physiological hypertr. goitre Heterotrophic vesic. goitre		Hypertrophic Hyperplastic goitre	eu-hyper	Hypertrophic Hyperplastic goitre	eu
Hyperplastic goitre	hyper	Heterotrophic adenoid goitre	dys.	id.	dys.	id.	hyper
Diffuse colloide goitre	eu bis hypo, selten hyper	Heterotrophic vesicular goitre		Diffuse colloid goitre	eu	Colloid goitre	eu bis hyper
Adenoma	id.	Simple hyperplastic goitre Heteroplastic goitre	eu-dys.	adenomatous goitre	eu	Fetal adenoma	id.
Colloid adenoma	id.	Prim. perilob. Fibrosis Prim. inter. lobul. Fibrosis	dys.	Colloid adenoma	eu (non toxic) hyper (toxic)	Diffuse colloid adenomatous goitre	id.
Lymphadenoid goitre		Hyperplastic lymphadenoid goitre	Myxœdem				
				Adenomatosis (Wilson, Goetsch)	leicht hyper		

gemisch), deren Abgabe ins Venenblut der Schilddrüse durch die Rattenversuche erwiesen ist (grössere Aktivität des Schilddrüsenvenenblutes als des Blutes der allgemeinen Zirkulation).

2. Eine intra-glanduläre Beeinflussung des Blutes (Blum, Kottmann, Starlinger) ist durch die Abgabe eines Sekretes nicht ausgeschlossen. Jede chemische Veränderung von Blutbestandteilen in der Drüse selbst gehört aber, streng genommen, in das Gebiet der Sekretion.

3. Eine entgiftende Funktion der Schilddrüse wird durch die Neutralisationsversuche von Hara und Branovacky wahrscheinlich gemacht.

4. Das sichtbare Sekret ist ein Speichersekret, dessen Abgabe an das Blut durch einen automatischen Schwellenmechanismus geregelt ist. Bei verschiedenen Intoxikations- und Infektionszuständen wird diese Schwelle herabgesetzt, d. h. es tritt eine rasche Entleerung der Drüse ein (Roger und Garnier, de Quervain, Sarbach). Jodverabreichung setzt sie beim hyperthyreotischen Basedow-Kropf vorübergehend hinauf (Th. und A. Kocher, des Ligneris, Breitner), bewirkt also Kolloid-Konstipation, setzt sie dagegen bei gewissen sekundär basedowifizierten Kröpfen herab, erzeugt also Kolloid-Durchfall, Jod-Basedow (Breitner). Das Kolloid ist von sehr verschiedener Wertigkeit. Es ist hochwertig (Ratten- und Kaulquappenversuch) beim Basedow-Kropf, weniger, aber doch noch stark wirksam beim euthyreoten Kolloidkropf und minderwertig beim Kretinen. Der Funktionsgrad einer Drüse ist also das Produkt aus der Menge und der Qualität des abgegebenen Sekrets, gleichviel ob sich dieses als Speichersekret histologisch erkennen lasse oder nicht.

5. Kolloidstauung lässt kein Urteil über die sekretorische Leistung der Drüse zu, sondern ist bloss ein Beweis dafür, dass mehr produziert als abgegeben wird. Hohe Zellen und Dünnflüssigkeit des Kolloids sprechen für starke, platte Zellen, und Dickflüssigkeit für geringe Ausfuhr, aber weder das eine noch das andere Kriterium lässt die Qualität des Sekretes beurteilen.

VI. Der Jodhaushalt in der endemischen Thyreopathie.

Bis vor wenigen Jahren kannten wir bloss den relativen und den absoluten Jodgehalt der Schilddrüse bei den verschiedenen Kropfformen und wussten, dass das Jod zum kleinsten Teil in den Zellen, zum grössten Teil in dem gespeicherten Kolloid enthalten ist (Aeschbacher, Tatum, van Deyke u. andere). Seit der Ausbildung genauerer Untersuchungsmethoden, besonders durch von Fellen-

berg, haben wir auch einen Einblick in den gesamten Jodhaushalt des Organismus erhalten. Trotzdem wir noch im Anfang unserer Erkenntnis stehen, lassen sich gewisse grundlegende Tatsachen schon jetzt erkennen.

Im Blute zirkuliert, aus der Luft und der Nahrung aufgenommen, zum grössten Teil in organischer Bindung, eine bestimmte Menge von Jod. Aus diesem zirkulierenden Jod halten gewisse Organe eine bestimmte Menge zurück, im Vergleich zu ihrem Gewicht am meisten die Schilddrüse, nämlich etwa 3—15 mgr. und zwar im Sommer erheblich mehr als im Winter (daher z. T. die starke Divergenz der erhaltenen Werte). Dabei zeigt der Jodspiegel im Blut eine grosse Konstanz, nach Veil und Sturm 8,3 Millionstel Gramm im Winter, 12,8 Millionstel Gramm im Sommer auf 100 Gramm Blut. Es besteht also hier auch eine gewisse Saison-Differenz. In den Körper eingeführtes Jod lässt den Jodspiegel im Blut rasch ansteigen, doch stellt sich derselbe rasch (in 1—2 Tagen) wieder auf seine frühere Höhe ein.

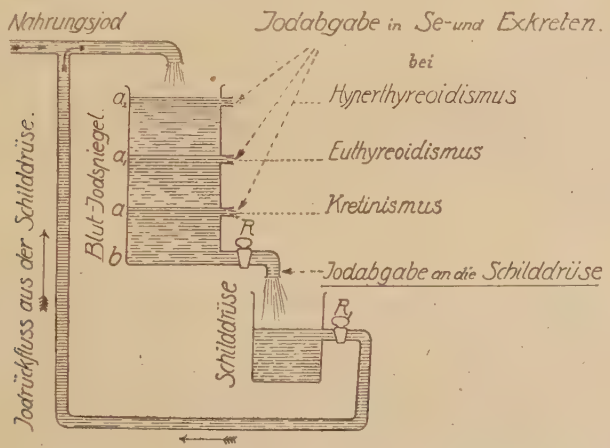


Fig. 3. Schema der Jodzirkulation zwischen Blut- und Schilddrüse.

Je intensiver die Schilddrüse arbeitet, je grösser ihr Jodumsatz ist, je weiter also die Regulierhähne R und R_1 geöffnet sind, umso höher lässt das Blut mit Hilfe einer automatischen Schwelleneinstellung (wahrscheinlich Abflussbeschränkung in den Se- und Exkreten) den Jodspiegel im Blut ansteigen. Hierdurch wird erreicht, dass im Blut für die Abgabe an die Schilddrüse eine gewisse Druckhöhe aufrecht erhalten wird. — Je stärker man in einem Elektrizitätswerk die Turbinen arbeiten lässt, umso mehr muss man durch Schliessung der Schleusen das Niveau des Staubeckens erhöhen, um den nötigen Druck aufrecht zu erhalten.

In der Schilddrüse wird das Jod, da es nur zum geringsten Teil an den Zellen hängen bleibt, sofort in das gespeicherte Kolloid abgelagert. Kolloidarme Drüsen sind auch jodarm, welches ihr

Funktionsgrad sei. Eine elementare Ueberlegung zeigt nun, dass aus der Schilddrüse andauernd nicht mehr Jod austreten kann, als ihr durch das arterielle Blut zugeführt wird. Bei der starken Durchblutung der Schilddrüse (die gesamte Blutmenge durchströmt dieselbe etwa 30–40 Mal im Tag), würde schon ein Abgabeüberschuss von 3 Millionstel Gramm pro 100 gr. Blut die Drüse in 24 Stunden gänzlich entleeren. Eine gewisse Periodizität in der Sekretion ist denkbar, doch kann dieselbe keinen hohen Grad erreichen, da sich der Kolloidvorrat normal, wie die histologischen Untersuchungen zeigen, sehr konstant erhält. Eine sehr starke Saison-Periodizität (Entleerung der Drüse im Winter) zeigen nur die Winterschläfer. Beim Menschen liegen die bis jetzt gefundenen Unterschiede zwischen dem Jodgehalt des Blutes der allgemeinen Zirkulation und demjenigen des Schilddrüsenvenenblutes im Bereich der Fehlergrenzen der Methodik. (Operative Manipulationen an der Drüse!) Eine kurze (z. B. tägliche) Entleerungsperiode der Schilddrüse mit vermehrter Jodabgabe lässt sich aus ihnen nicht erschliessen. Dagegen können fieberhafte Zustände zu einer vorübergehenden Kolloidentleerung und damit zu einer erhöhten Jodabgabe an das Blut führen (s. Abschnitt IV, ferner Feststellungen von Veil und Sturm).

Die Jodverwertung in der Schilddrüse besteht darin, dass das Jod eine andere Bindung erfährt, und in derselben in das Venenblut abgeführt wird. (Stärkere biologische Wirkung des Schilddrüsenvenenblutes als des Blutes der allgemeinen Zirkulation, bei durchschnittlich gleichem Jodgehalt [Branovacky, Smith]). Welcher Art diese Bindung ist, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Wir wissen insbesondere nicht, ob das Thyroxin von Kendall als solches wirklich in der Schilddrüse entsteht und im Körper zirkuliert. Da auch jodfreie Eiweiss-Abbau-Produkte bis zu einem gewissen Grade Schilddrüsenwirkung zeigen, scheint das Jod im Wesentlichen als Aktivator dieser Wirkung zu dienen.

Ob sein Vorhandensein daneben auch für die Zelltätigkeit der Schilddrüse als solche erforderlich ist (Betriebsjod), das ist noch nicht erwiesen, aber denkbar.

Welche Abweichungen von diesem Verhalten finden sich nun bei der endemischen Thyreopathie? Nach den bisherigen Untersuchungen ist das Kropfgewebe relativ jodärmer als das normale Schilddrüsengewebe (Oswald, Kocher, Aeschbacher, Branovacky und andere), während der absolute (Gesamt-) Jodgehalt der Drüse bei euthyreoten Kolloidkröpfen den normalen

Jodgehalt übertreffen kann. Jodarm sind im allgemeinen kolloidarme Kröpfe. Sind basedowifizierte Strumen kolloidhaltig, so kann ihr relativer und absoluter Jodgehalt hoch sein. Relativ und meist auch absolut am jodärmsten sind die Kretinenkröpfe, wenn sie schon bei grossem Volumen ausnahmsweise einen normalen absoluten Jodgehalt aufweisen können. Durch Jodtherapie kann der Jodgehalt eines kolloidhaltigen Kropfes um ein Mehrfaches gesteigert werden.

Der Jodspiegel im Blut ist beim Basedowkropf erhöht (Veil und Sturm), bei euthyreoten Kröpfen an der untern Grenze des normalen stehend (Veil und Sturm, eigene Beobachtungen), bei ausgesprochenen Kretinen mit und ohne Kropf stark (etwa auf die Hälfte) herabgesetzt (de Quervain, Smith) und zwar auch bei normaler Jodaufnahme in der Nahrung. Der Kretine gibt dabei künstlich zugeführtes Jod rascher ab, als der normale Mensch, stellt also seinen niedrigen Jodspiegel rascher wieder her, als der letztere.

Aus dem bisher Bekannten lässt sich also schliessen, dass eine automatische Regulierung des Jodspiegels im Blute besteht, und dass dieselbe auf die Leistungsfähigkeit bezw. die Ansprüche der Schilddrüse eingestellt ist. Diesen Schluss hat zuerst Veil gezogen (1925), dem allerdings hauptsächlich euthyreote und hyperthyreote Kropfträger zur Verfügung standen, nicht aber Fälle von endemischem Kretinismus. Unsere Untersuchungen beim letzteren haben die Auffassung von Veil bestätigt.

Die Einstellung des Jodspiegels im Blute ist dabei nicht von der in der Schilddrüse gespeicherten Jodmenge abhängig, sondern von der Intensität ihrer Funktion. Ein Basedow-Patient zeigt also einen hohen Jodspiegel im Blute, auch wenn sein Jodvorrat in der Schilddrüse gering ist. Bildlich ausgedrückt sorgt der Organismus dafür, dass im Blute eine um so grössere Joddruckhöhe besteht, je intensiver der Schilddrüsenmechanismus arbeitet. Auf die andern Faktoren, welche die Höhe des Jodspiegels beeinflussen (Veil), können wir hier nicht eingehen. Die Joddruckhöhe im Blut wird reguliert durch die Jodspeicherung in dem Körpergewebe und durch die Jodausscheidung in den Se- und Exkreten. Der letztere Weg ist der wichtigere. Er erlaubt dem Organismus, Jodmengen, welche das 200 000fache des täglichen Bedarfs darstellen, ohne Nachteil aufzunehmen und sorgt dafür, dass sie in der kürzesten Zeit bis auf die physiologische Ration wieder ausgeschieden werden. Fig. 3 gibt eine schematische Darstellung dieses Jodumlaufes zwischen Blut und Schilddrüse. Sie zeigt, wie das Jodniveau

im Blute verschieden hoch eingestellt ist bei Hyper-, Eu- und Hypothyreoidismus.

VII. Abweichungen von den klassischen Typen der Funktionsstörung.

Unter dieser Ueberschrift wollen wir zum Schlusse kurz drei Zustände erwähnen, welche zur endemischen Thyreopathie nur indirekte Beziehungen besitzen.

1. Der nervous cretinism von Mc. Carrison. Derselbe ist bis jetzt in seiner typischen Form nur im Himalaja beobachtet worden. Er scheint eine Verbindung von Kretinismus, Tetanie und Little'scher Spastizität zu sein, und beruht nach den Beobachtungen von Mc. Carrison auf gleichzeitiger Schädigung von Schilddrüse und Epithelkörperchen. Er lässt sich, soweit wir bis jetzt beurteilen können, nicht in dieselbe Kategorie von Erscheinungen einreihen, wie die bei mindestens der Hälfte der Fälle von Kretinismus auch bei uns beobachtete Steigerung der Sehnenreflexe.

2. Die instabilité thyroïdienne, wie sie besonders von Léopold Lévi beschrieben wird, d. h. das Hin- und Herpendeln zwischen Eu-, Hypo- und Hyperthyreoidismus. Sie spielt im Bilde des endemischen Kropfes keine grosse Rolle. Allerdings zeigt das Krankbild der Struma basedowificata Schwankungen, dieselben vollziehen sich aber langsamer als bei der sogen. instabilité thyroïdienne.

Wir müssen bekennen, dass wir dem Hin- und Herpendeln der Schilddrüse zwischen den beiden Polen der Funktionsstörung etwas skeptisch gegenüberstehen und dass der strikte Beweis für eine solche Deutung der klinischen Symptome nicht immer geleistet ist. Jedenfalls muss die Wissenschaft die Verantwortung für die Polypragmasie ablehnen, welche sich heute auf diesem Gebiete breit macht. Es werden ungezählte Patienten auf jedem Wege mit innersekretorischen Präparaten behandelt, bei denen eine genaue Untersuchung überhaupt keinen Anhaltspunkt für eine endocrine Störung ergibt.

3. Das gleichzeitige Auftreten von Erscheinungen von Ueber- und Unterfunktion. Dasselbe ist zwar öfter beschrieben, aber bis jetzt nicht sicher erwiesen worden. Käme es vor, so müsste ein Mischungsdysthyreoidismus postuliert werden. Alle bis jetzt auch von uns beobachteten Fälle waren Ueberschichtungen von kropfigem Kretinismus mit sekundärem Basedow, oder Umschlagen eines Basedow-Komplexes in sekundäre Schilddrüseninsufficienz, wobei die cardiovasculäre Labilität

und der Exophthalmus, als sozusagen fixierte Symptome, auffallend lange nachklingen können.

* * *

Thesen:

1. Die pathologische Physiologie des endemischen Kropfes hat sich mit der Gesamtheit der krankhaften Auswirkungen der Kropfnoxe im menschlichen Körper zu befassen, und nicht bloss mit der als Kropf bezeichneten grobanatomischen Veränderung der Schilddrüse.
2. Die Kropfnoxe kann den Bau und die Funktionen des Organismus beeinflussen:
   a) auf dem Umweg einer Schädigung der elterlichen Keimdrüsen und einer Insuffizienz des mütterlichen Organismus.
   b) durch direkte Beeinflussung der Körpergewebe.
   c) durch Schädigung der Schilddrüse, direkt oder durch funktionelle Ueberbeanspruchung.
   d) durch Schädigung anderer endokriner Drüsen, direkt oder in Abhängigkeit von der Schilddrüsenschädigung.
3. Auf Grund der klinischen und experimentellen Tatsachen lassen sich die endemischen Kröpfe einteilen in:
   a) Euthyreote Kröpfe, mit Uebergängen nach plus und minus.
   b) Hyperthyreote Kröpfe, basedowifizierter Kropf in verschiedenen Formen, unter denen der Jodbasedow eine wichtige Rolle spielt.
   c) Hypothyreote Formen, einen Teil des Kretinismus darstellend.
4. Beim endemischen Kretinismus sind zu unterscheiden:
   a) der Kretinismus ohne Kropf, stets mit Atrophie der Drüse und Wachstumsstörungen verbunden.
   b) der Kretinismus mit Kropf, mit verschiedenen Graden von Atrophie des Restgewebes und verschiedener Funktionsfähigkeit des Kropfgewebes.
5. Zur Erklärung der auffallenden Dissociation der klinischen Erscheinungen bei beiden Gruppen von Kretinen können herangezogen werden:
   a) hereditäre Momente.
   b) verschieden frühes und verschieden rasches Eintreten der Schilddrüsenschädigung (Seuil différentiel von Pézard und Gley).

c) Qualitative Veränderungen des Sekrets (relativer und vielleicht absoluter Dysthyreoidismus).

d) Primäre oder sekundäre Mitwirkung von andern endokrinen Drüsen.

e) Direkte, extrathyreoidale Einwirkung der Kropfnoxe.

6. In wiefern in Kropfgegenden die unter dem Begriff des benignen Hypothyreoidismus zusammengefassten Störungen (Anaemie, Kopfschmerz, Genitalstörungen, Enteroptose, Constipation, psychische Anomalien leichten Grades usw.) wirklich mit der kropfigen Insuffizienz der Schilddrüse zusammenhängen, das kann im Einzefalle nur durch das therapeutische Experiment entschieden werden. Die Möglichkeit einer leichten Dysthyreose und diejenige einer extrathyreoidalen Wirkung der Kropfnoxe sind ebenfalls in Betracht zu ziehen.
7. Die Höhe des Jodspiegels im Blut wird im Rahmen der Saisonschwankungen vom Organismus konstant erhalten. Der Jodspiegel ist auf den Funktionsgrad der Schilddrüse abgestimmt und ist bei gleicher Jodzufuhr beim Basedowiker am höchsten, beim euthyreoten Kropfträger annähernd normal, beim Kretinen mit und ohne Kropf abnorm niedrig.

* * *

Conclusion :

1. The physiopathology of endemic goitre should cover all the morbid manifestations of the goitre noxa in the human body, not only the gross anatomical changes in the thyroid, to which the name of goitre is given.
2. The goitre noxa can affect the structure and functions of the organism,

a) Indirectly by injuring the genital glands of parents and by functional inefficiency of the maternal organism.

b) By direct action on the tissues of the body.

c) By injuring the thyroid gland either directly or by functional overwork.

d) By injuring the other endocrine glands, either directly or as a result of injury to the thyroid gland.

3. Taking clinical and experimental facts as a basis, we may divide endemic goitres into :

a) Euthyroid goitres with intermediate stages towards hyper- and hypothyroidism.

b) Hyperthyroid goitres. »Struma basedowificata« in its various forms among which that produced by iodine holds an important position.

c) Hypothyroid forms covering endemic cretinism in one of his clinical aspects.

4. In endemic cretinism are to be distinguished,

a) Cretinism without goitre, always accompanied by atrophy of the gland and impairment of growth.

b) Cretinism with goitre, with various degrees of atrophy of the rest of the tissues and varying functional capacity of the goitrous tissue.

5. The striking disparity of the clinical manifestations in the two groups of cretinism may be accounted for by :

a) Hereditary factors,

b) Variations in the earliness and rapidity of onset of injury to the thyroid gland (seuil différentiel of Pézard and Gley)

c) Qualitative modifications of the secretion (relative and, perhaps, absolute dysthyroidism).

d) Primary or secondary involvement of other endocrine glands.

e) Direct, extrathyroidal action of the goitrous noxa.

6. The real extent of the connection in goitrous districts between the affections described collectively as benignant hypothyroidism (anaemia, headache, genital disturbances, enteroptosis, constipation, slight psychic anomalies etc.) and the goitrous insufficiency of the thyroid gland can only be determined empirically in individual cases by the result of treatment. The possibility of a slight dysthyroidism and that of an extrathyroidal action of the goitrous noxa have also to be taken into consideration.

7. The iodine content of the blood is maintained at a constant level within the limits of seasonal variations. The iodine content is determined by the degree of functional activity of the thyroid gland, and for a given intake of iodine is at its highest in Graves' disease, approximately normal in the case of euthyroid goitre and abnormally low in cretinism with or without goitre.

* * *

Thèses :

1° La physiologie pathologique du goitre endémique doit étudier toutes les manifestations morbides provoquées par l'agent pathogène du goitre dans le corps humain et non pas

seulement les modifications grossières de la thyroïde désignées sous le nom de goitre.

2° L'agent pathogène du goitre peut agir sur les fonctions de l'organisme:

a) Indirectement en altérant les glandes génitales des parents et en provoquant une insuffissance de l'organisme maternel ;

b) en agissant directement sur les tissus du corps ;

c) en altérant la glande thyroïde, soit directement soit en provoquant une exagération de son fonctionnement ;

d) en altérant les autres glandes endocrines, directement ou comme conséquence des lésions de la glande thyroïde.

3° Les faits cliniques et expérimenteux permettent de diviser les goitres endémiques en:

a) goitres « euthyroïdiens », avec leurs formes de passage;

b) goitres « hyperthyroïdiens » ou goitres basedowifiés de formes diverses, parmi lesquelles le basedow iodique joue un rôle important;

c) goitres « hypothyroïdiens », qui constituent une partie du crétinisme endémique.

4° Dans le crétinisme endémique, il faut distinguer

a) le crétinisme sans goitre, qui est toujours accompagné d'une atrophie de la thyroïde et de troubles de croissance;

b) le crétinisme avec goitre, avec des degrès divers d'atrophie du tissu de la glande et des modifications diverses de l'activité fonctionelle de celle-ci.

5° On peut expliquer la dissociation frappante que l'on constate dans les manifestations cliniques de ces deux groupes de crétinisme

a) par des causes de nature héreditaire;

b) par une apparition plus ou moins précoce et plus ou moins rapide des lésions de la glande (Seuil différentiel de Pézard et Gley) ;

c) par des modifications qualitatives de la sécrétion (dysthyroïdisme relatif et peut-être absolu) ;

d) par une action concommitante, primaire ou secondaire, d'autres glandes endocrines ;

e) par une action directe, extrathyroïdienne, de l'agent pathogène du goitre.

6° Quels sont les rapports réels, dans les régions à goitre, des symptomes réunis sous le nom d'hypothyroïdisme bénin (anémie, maux de tête, troubles génitaux, entéroptose, constipation,

anomalies mentales légères etc.) avec l'insuffisance goitreuse de la thyroïde ? C'est une question qui ne peut être tranchée, dans chaque cas, que par l'expérimentation thérapeutique. Il faut également envisager la possibilité d'un dysthyroïdisme léger et d'une action extrathyroïdienne de l'agent du goitre.

7° La teneur du sang en iode est constante, abstraction faite des oscillations saisonnières. Elle est déterminée par le degré de fonctionnement de la thyroïde ; avec un apport d'égal d'iode, cette teneur est la plus élevée chez le basedowien, à peu près normale dans le goitre euthyroïdien, et anormalement basse chez le crétin avec ou sans goitre.

* * *

Riassunto :

1° La fisiologia patologica del gozzo endemico deve studiare tutte le manifestazioni morbose determinate dall'agente patogeno del gozzo nell'organismo e esclusivamente le modificazioni della tiroide conosciute sotto il nome di gozzo.

2° L'agente patogeno del gozzo può agire sulle funzioni dell'organismo:

a) Indirettamente alterando le ghiandole genitali dei parenti e determinando insufficienza dell'organismo materno.

b) Agendo direttamente sui tessuti dell'organismo.

c) Alterando la tiroide sia direttamente, sia determinando un'esagerazione della sua funzione.

d) Alterando le altre ghiandole endocrine in modo diretto o come conseguenza della lesione della tiroide.

3° Clinica ed esperimento permettono di separare i gozzi in:

a) Gozzi eutireotici, colle loro forme di transizione.

b) Gozzi ipertireotici o gozzi basedowificati di diverse forme, fra i quali il gozzo di Basedow iodico ha una grande importanza.

c) Gozzi ipotireotici rappresentanti cretinismo endemico.

4° Nel cretinismo endemico occorre distinguere:

a) Il cretinismo senza gozzo, sempre accompagnato da un'atrofia della tiroide e da disturbi di sviluppo.

b) Il cretinismo con gozzo, coi diversi stadi di atrofia del tessuto ghiandolare e modificazioni varie della sua attività funzionale.

5° Si può spiègare la diversità manifesta nei fenomeni clinici di questi due gruppi di cretinismo per:

a) Cause ereditarie.

b) Comparsa più o meno precoce e rapida delle lesioni ghiandolari (Soglia differenziale di Pézard e Gley).

c) Modificazioni qualitative della secrezione (disiroidismo relativo e forse assoluto).

d) Azione consomitante primaria o secondaria di altre ghiandole endocrine.

e) Azione diretta, estratiroidea dell'agente patogeno.

6° Quali sono le relazioni nelle regioni gozzigene dei sintomi tiuniti sotto il nome d'ipotiroidismo lieve (anemia emicranie, disturbi genitali, ptosi, costipazione, leggere anomalie mentali ecc.) coll' insufficienza della tiroide presentante lesioni di gozzo? E' un argomento che non può risolversi se non colla terapeutica in ogni caso particolare. Si deve pure prendere in cosiderazione la possibilità di un distiroidismo leggero ed'un'azione estratiroidea dell'agente del gozzo.

7° Il contento del sangue in iodio (Jodspiegel) è costante se si fa eccezione delle oscillazioni secondo le stagioni. Esso è in relazione col grado di funzionalità della tiroide: colla stessa introduzione di iodio, la quantità è più grande nelle persone con Basedow, quasi normale nei gozzi eutireotici, e bassissima nei cretini con o senza gozzo.

Pathologische Physiologie der Struma.

Von Priv.-Doz. Dr. B. Breitner, Assistent der Klinik Eisesberg, Wien.

Die Erörterung der pathologischen Physiologie des Kropfes müsste die Kenntnis der normalen Physiologie der Schilddrüse zur Voraussetzung haben. Ich brauche nicht zu betonen, dass wir über diese nicht verfügen. Auch wäre das Thema von einem einzelnen kaum zu bewältigen. Daher möchte ich nur über einen kleinen Abschnitt berichten, der an der Klinik *Eiselsberg* eingehenden Untersuchungen unterzogen wurde. Zum Verständnis unserer Arbeit möchte ich folgendes vorausschicken:

Die zahllosen Forschungen über die Funktion der Schilddrüse hat *de Quervain* jüngst kritisch gesichtet und an der Hand eines grossen, nach allen Richtungen verwerteten Materials ergänzt. Wir haben uns im besonderen mit dem Jodchemismus beschäftigt.

Trotzdem Eugen *Bircher* und Albert *Kocher* überzeugend dargetan haben, dass auch anderen chemischen Substanzen ein wichtiger Anteil am Chemismus der Schilddrüse zukommt, schien das reiche Material, das über das Jod seit einem Jahrhundert gesammelt ist, aussichtsreicher für eine Klärung dieser schwierigen Verhältnisse, die allerdings schon aus diesem Grunde nur eine unvollständige sein kann.

Aus allem bisher über den *Jodchemismus* Erforschten folgert *de Quervain* zwei Auffassungsmöglichkeiten: entweder das Jod « wird nur zur intraglandulären Funktion der Drüse benützt und bleibt in der Drüse », oder « es wird als ein Bestandteil des aktiven Sekretes abgeführt und fortlaufend ersetzt ».

Die Frage, ob tatsächlich ein Sekretionsvorgang in und aus der Schilddrüse statthat, ist mithin nicht entschieden.

Bei Besprechung der Wege, die zur Beantwortung führen sollen, stellt *de Quervain* fest, dass sich « in chemischer Hinsicht alles immer noch um die Extraktstoffe aus der *ganzen* Drüse dreht, da es auch heute nicht möglich ist, das Kolloid auf chemischem Wege isoliert aus der Drüse zu gewinnen ». Und weiter: « ob der grösste Teil des Jods im Kolloid gespeichert wird oder ob es erst bei der Abgabe des Sekretes diesem zugesetzt wird, können wir aus den

vergleichenden Teilbestimmungen des Schilddrüsenarterien- und Schilddrüsenvenenblutes nicht erschliessen».

Mit diesen kurzen Zitaten ist ein umschriebener Fragenkomplex in modernster Fassung und von berufenster Seite niedergelegt. Ich möchte mir nun erlauben, auf Grund eigener Untersuchungen dazu Stellung zu nehmen.

Schon 1923 hatte ich *Starlinger* an der Klinik *Eiselsberg* veranlasst, durch Prüfung des Schilddrüsenarterien- und Schilddrüsenvenenblutes einen Sekretionsnachweis zu erbringen. Dieses Ziel wurde nicht erreicht. Wohl aber konnten auffallende Befunde in physikalisch-chemischer Hinsicht erhoben werden, auf die ich später noch zurückkommen werde.

1925 habe ich die Untersuchungen neuerlich aufgenommen und diesmal auf den Jodnachweis im Schilddrüsenarterien-, Venen-, Armvenenblut und in der Kropfsubstanz eingestellt.

Während einer Reihe von Strumenoperationen wurde Blut aus den genannten Gefässen abpunktiert und diese Blutarten und die Substanz des operativ gewonnenen Drüsenanteiles auf ihren Jodgehalt untersucht.

Diese Proben wurden von Frau Dr. Gundis *Rotter*, Assistentin am II. chemischen Universitätslaboratorium in Wien, nach der Methode von *v. Fellenberg* durchgeführt.

Die beiden Tabellen sollen Ihnen die Resultate veranschaulichen:

Tabelle I*)

Klinische Kropfform			Jodbefund in
Hyperthereosen, Morb. Basedow	indifferent	Hypothereot	
0,04 γ; 0,15 γ; 0,06 ; 0,12 γ; 0,12 γ.	0,05 γ; 0,1 γ; 0,19 : 0,1 γ; 0,08 γ;	⊖	Schilddrüsen-Arterie
0,05 γ; 0,05 γ; 0,04 γ; 0,1 γ; 0,15 γ; 0,2 γ.	0,02 γ; 0,15 γ; 0,1 γ; 0,2 γ; 0,15 γ.	⊖	Schilddrüsen-Vene
0,03 γ; 0,16 γ; 0,05 γ; 0,09 γ.	0,05 γ; 0,04 γ; 0,1 γ; 0,11 γ; 0,12 γ.	⊖	Arm-Vene
71,3 γ%; 44,0 γ%; 1198 γ%; 3401 γ%.	2310 γ%; 0,73 γ%; 575 γ%; 986 γ%.		Kropfsubstanz

*) Es sind nur die als einwandfrei zu bezeichnenden, positiven Befunde eingetragen.

Tabelle II

Morphologisch-funktionelle Kropfform					Jodbefund in
Hypertrophisch-Hyperrhoisch	mobilisierter Speicherkropf	Eutrophisch-hyperrhoisch	Eutrophisch-hyporhoisch	Hypotrophisch-hyporhoisch	
0,15 γ.	0,075 γ; 0,1 γ; 0,12 γ; 0,12 γ; 0,16 γ.		0,06 γ; 0,19 γ; 0,1 γ; 0,15 γ.	0,05 γ	Schilddrüsen-Arterie
0,05 γ; 0,04 γ.	0,15 γ; 0,15 γ; 0,15 γ; 0,2 γ; 0,15 γ; 0,2 γ.		0,05 γ; 0,2 γ; 0,1 γ; 0,1 γ; 0,12 γ.	0,02 γ	Schilddrüsen-Vene
0,03 γ; 0,16 γ.	0,05 γ; 0,09 γ; 0,12 γ; 0,13 γ.		0,05 γ; 0,04 γ; 0,1 γ; 0,13 γ; 0,11 γ;	⊖	Arm-Vene
71,3 γ%; 44,0 γ%	2649 γ%; 2310 γ%; 1198 γ%; 858 γ%; 3401 γ%.		0,73 γ%; 575 γ%.		Kropfsubstanz

Zu diesen Tabellen ist zunächst zu bemerken:

Bei 7 Patienten konnte nur das Schilddrüsenarterien- und Venenblut einwandfrei untersucht werden.

Dabei wurde bei ausgesprochenen Stauungsdrüsen, die sich als funktionell indifferent oder als leicht hypothyreot erwiesen, in keiner der beiden Blutarten Jod gefunden.

Bei jenen Drüsen, die anamnestisch und klinisch als « Speicherdrüsen unter Jodwirkung » bezeichnet werden mussten und die dementsprechend hyperthyreote Symptome darboten, wurde Jod in beiden Blutarten gefunden, wobei der Jodgehalt des Schilddrüsenvenenblutes grösser war.

Ein Fall von klimakterischer endokriner Störung mit rudimentären thyreogenen Symptomen zeigte den Jodgehalt des Passageblutes einer epithelial minderwertigen Drüse schwach positiv.

Bei einer 2. Gruppe gelang die einwandfreie Untersuchung auch im Armvenenblut.

Der Jodgehalt ergab den Normalwert von 0,1 gr. Jod im Falle des völligen Stoffwechselgleichgewichtes bei klinisch indifferenter

Struma; er zeigte sich ansteigend vom Armvenenblut über das Schilddrüsenarterienblut zum Schilddrüsenvenenblut bei vorausgegangener Jodbehandlung einer Kolloidstruma, die von vorübergehenden hyperthyreoten Symptomen gefolgt war.

In der 3. Gruppe wurden einwandfreie Blutproben aus den drei Gefässen gewonnen und auch die resezierte Kropfsubstanz untersucht. Dabei konnten folgende Feststellungen gemacht werden:

Eine Reihe von Fällen — teils klinisch indifferent, teils nach Jodgebrauch oder im beginnenden Klimakterium mehr minder hyperthyreot, alle aber diffuse Kolloidstrumen — zeigten analog den Fällen der Gruppe 2 ein *Ansteigen des Jodspiegels vom Armvenenblut zum Schilddrüsenvenenblut.* Die Drüsen selbst wurden jodhochwertig befunden (858—3401 γ %).

Die zweite Reihe der 3. Gruppe — Fälle von M. Basedow im Klimakterium, und von genuinem M. Basedow — ergaben bei histologisch typischen Basedow-Strumen-Befund zum Schilddrüsenvenenblut *fallende* Jodwerte.

Eine engere Zusammenfassung der Befunde besagt, dass sich bei euthyreoten Speicher-Strumen Jod in allen drei Blutarten findet; dass bei funktionell als überwertig charakterisierten Strumen das Schilddrüsenvenenblut jodreicher ist und dass diese eu- und hyperthyreoten Speicherkröpfe ein jodhochwertiges Paremchym haben.

Schon daraus allein könnte die Tatsache der Abgabe eines jodhaltigen Sekretes in die Blutbahn abgelesen werden. Dass sich Jod auch in den Körpervenen und in den Schilddrüsenarterien findet, ist selbstverständlich, wenn man den Weg zum Sammelplatz « Schilddrüse » bedenkt. Dass es aber — zur selben Zeit gemessen — im Schilddrüsenvenenblut in allen Fällen quantitativ überwiegt, *beweist die Tatsache der Ausfuhr.*

Ich greife auf das Zitat aus *de Quervain* zurück: « Die Erschliessung einer Jodsekretion aus seinem Nachweis im Schilddrüsenarterien- und Schilddrüsenvenenblut wird abgelehnt. Denn der Jodgehalt müsste in beiden Blutarten bis auf kleine Schwankungen derselbe sein, wenn nicht in kürzester Zeit in der Drüse entweder Jodmangel oder Jodüberschuss auftreten soll. » Dies ist sicherlich richtig, wenn man nicht die *Jodvorräte in der Drüse* in Rechnung zieht. Bei den hohen Jodreserven des Paremchyms der Kolloidstrumen (und um solche handelt es sich hier) ist der Vorgang der Abschwemmung ohne rasches Defizit durchaus begreiflich. Dies umsomehr, wenn man die Kleinheit der Mengen — einige Hundertstel Milligramm — bedenkt.

Die Untersuchung des Kropfvenenblutes allein in chemischer und »biologischer« Hinsicht *(Hara, Branovacky)* beweist den Vorgang der Sekretion nicht, da sich Jod auch in den anderen Blutarten findet. Der Beweis liegt vielmehr einzig *in der konstanten Differenz der Mengen.* Analog den von Schweizer Autoren *(Abelin, Wegelin u. a.)* und namentlich von der Schule *de Quervains* durchgeführten Prüfungsverfahren der biologischen Wirksamkeit hat *Hoche* an der Klinik *Eiselsberg* mit dem gewonnenen Material *Fütterungsversuche an Feuersalamadern* angestellt. Dabei erfolgte keine Trennung der Blutarten nach dem klinischen Bild. Jedoch entfallen über 85 % auf euthyreote und hyperthyreote Kolloidstrumen, so dass das Ergebnis nur auf diese bezogen werden kann.

Es ist folgendes:

Kropfsubstanz übt ebenso wie Schilddrüsensubstanz bei der Verfütterung an Feuersalamanderlarven einen das Wachstum hemmenden, die Differenzierung und Metamorphose beschleunigenden Einfluss aus.

Dieselbe Wirkung kommt hinsichtlich der Differenzierung und des Wachstums beiden Blutarten (Schilddrüsenarterien- und Venenblut) zu, jedoch mit dem Unterschied, dass sie beim Schilddrüsenvenenblut deutlicher ausgesprochen ist. Die Metamorphose erscheint gegenüber der Wirkung der Kropfsubstanz wesentlich weniger beschleunigt.*)

Daraus kann für die hier in Frage kommenden Probleme vor allem abgelesen werden, dass die spezifische Wirkung der Kropfsubstanz auch dem Schilddrüsenblute zukommt. Da dies auch für die Schilddrüsenarterie gilt, muss angenommen werden, dass auch im Schilddrüsenarterienblut ein wesentlicher Faktor des für die Schilddrüse als charakteristisch angenommenen Sekretes enthalten ist. Das kann nach unseren Darstellungen in erster Linie nur das Jod sein. Nun ist es einerseits klar, dass das Jod auf dem Wege der Arterien in die Schilddrüsen gelangen muss. Das Schilddrüsenarterienblut zeigt auch einen messbaren Jodspiegel. Andererseits haben die Untersuchungen von *Abelin, Nagel, Swingle* gezeigt, dass man durch Jod allein eine ähnliche Wirkung hinsichtlich der Metamorphose erzielen kann wie durch Schilddrüsensubstanz. Auch darin kommt zum Ausdruck, dass Jod das hauptsächlich wirksame Agens sein muss. Da nun die Wirkung des Schilddrüsenvenenblutes *in der Gesamtheit der Fälle biologisch höherwertig* erscheint als die des Arterienblutes, scheint auch darin

*) Die Versuche wurden im Institut Prof. *Fischl's* durchgeführt.

dessen höherer Jodwert und damit *die Tatsache einer Ausschwemmung von Jod* aus den Vorräten der Drüse gegeben.

Die Resultate der biologischen Prüfung liegen in einer Linie mit jenen der chemischen Analysen. *Der Beweis einer in das Blut erfolgenden Sekretion mit Jod als wesentlicher Komponente dieses Sekretes erscheint erbracht.*

Nun ergeben aber die Fälle von endogenem, genuinem M. Basedow niedere Jodwerte im Schilddrüsenvenenblut und in der Schilddrüsensubstanz. Dies ist untereinander wohl verträglich. Wenn das Material zur Ausschwemmung fehlt, kann es im Passageblut nicht erwartet werden.

Der Zustand der Hyperthyreose aber kann hier nicht durch ein überwertiges Sekret erklärt werden. Nur die *abnorme konstitutionelle Sekretempfindlichkeit des Individuums* oder die funktionelle *Mitbeteiligung anderer endokriner Organe* oder das Zusammenwirken dieser beiden Faktoren kann zum Verständnis herangezogen werden.

Das Sekret der genuinen Basedow-Drüse *ist* jodhältig. Die Jodwerte sind auffallend niedrig. Aber bei der besonderen Konstitution des Individuums genügen diese niederen Jodwerte zur Auslösung der hyperthyreoten Symptome.

In dieser Darstellung kann der anscheinend erwiesene Sekretionsvorgang noch beibehalten werden.

Aber es ergeben sich neue Schwierigkeiten. Sie liegen in der *Beeinflussbarkeit der Krankheitsbilder durch Jodzufuhr.*

Die Verschlimmerung des Zustandes durch Jod bei mobilisierten Speicherkröpfen ist nach dem bisher Gesagten ohne weiteres einzusehen. Das ohnehin hochwertige Sekret erfährt eine Erhöhung der Jodquote, es kann noch mehr Sekret aktiviert werden, die Jodvorräte der Drüse werden ersetzt. Das ist eine geläufige Vorstellung, die nur in einem Punkte später einer Einschränkung bedarf.

Die günstige Beeinflussung des Krankheitbildes beim genuinen Basedow-Kropf durch Jodzufuhr im Sinne von *Neisser, Zondek, Plummer, Boothby* wird bei der Annahme eines jodhältigen Sekretes zum Rätsel.

Wenn bei der besonderen Sekretempfindlichkeit des Individuums schon die niederen Jodwerte im Schilddrüsenvenenblut genügen, um das Bild des Hyperthyreoidismus auszulösen, dann müsste dies bei Jodzufuhr in verstärktem Masse der Fall sein. Die Tatsache der Sekretion scheint daher mit der Tatsache der günstigen Jodwirkung unvereinbarlich.

Damit würde die Annahme einer in der Schilddrüse lokalisierten Jodwirkung gestützt und die eben erwiesene Sekretionstheorie abgetan.

Aber auch die bisher übliche Fassung des «geringen Jodumsatzes» muss fallen gelassen werden. Jod, das «zunächst die Schilddrüsensekretion anregt» (*Wegelin* u. a.), kann kein Heilmittel der Hyperthyreose sein. Hier kommt uns das Tierexperiment zu Hilfe. Gemeinsam mit *Orator* suchte ich den morphologischen Ausdruck der Jodwirkung in der Schilddrüse des Versuchstieres zu ermitteln.

Dazu bedarf es einer in ihrer Funkiion gestörten Schilddrüse, da es ja bekannt ist, dass die normale Schilddrüse durch Jodzufuhr nicht merklich zu beeinflussen ist *(Oswald).*

Die Funktionsstörung wurde durch gewaltsame Aenderung der Sekretabfuhr zu erreichen getrachtet. Wir nahmen daher zunächst meine Versuche von 1912 wieder auf. Da ich mir die Ueberzeugung nicht anmassen kann, dass diese Versuche und die daraus gezogenen Folgerungen, die von jenen von *des Ligneris* aus ähnlichen Experimenten erschlossenen abweichen, dem Auditorium geläufig sind, bitte ich eine kurze Wiedergabe zu entschuldigen.

Wird einem Hund eine Schilddrüsenhälfte exstirpiert, so zeigt sich im restlichen Lappen eine deutliche Abnahme des Kolloidgehaltes. Gibt man dem Versuchstier nach der Halbseitenexstirpation Schilddrüsensubstanz, so bleibt der Kolloidgehalt im belassenen Lappen ziemlich unverändert.

Diese zwei Versuchsreihen wurden 1922 von *Hedinger* nachgeprüft und bestätigt. Im Jahre 1913 teilten *Blauel* und *Reich* ihre bedeutungsvollen Versuche an Ratten mit: Wird die Trachea einer Ratte vorsichtig durch einen Seidenfaden eingeengt, so zeigt sich nach wenigen Tagen eine deutliche Kolloidüberfüllung der Schilddrüse. 1923 habe ich mit *Orator* diese Versuche wiederholt. Die Ergebnisse waren vollkommen übereinstimmend mit den Originalversuchen, die seither von *Deucher* in Zürich an der Klinik *Clairmont* wertvoll erweitert wurden.

Es war naheliegend, die beiden Versuchsreihen zu verbinden: Halbseiten-Exstirpation und künstliche Trachealstenose in einem Akt. Dabei zeigt sich folgendes: Die bei künstlicher Trachealstenose regelmässig eintretende Kolloidvermehrung unterbleibt, wenn gleichzeitig ein Schilddrüsenlappen entfernt wird.

Es ergibt sich also, dass man durch verschiedene Versuchsanordnungen den Kolloidgehalt der Hunde- und Rattenschilddrüse in dem Sinne beeinflussen kann, dass entweder eine Stase, eine

Retention, oder eine Ausschwemmung erzielt wird. Vom Zellbild soll hier nicht die Rede sein.

Diese Grenzfälle der Anschoppung und der Ausschwemmung haben uns veranlasst, zur schnellen Charakterisierung des Zustandes die Begriffe der *Hyporhöe* und der *Hyperrhöe* anzuwenden.

Durch diese Experimente war also der Begriff Sekretstauung (Hyporhöe) und Sekretausschwemmung (Hyperrhöe) für einen Befund gegeben, der jederzeit im Tierversuch erzeugt werden konnte.

Als Ergebnis dieser Versuche kann man zunächst Folgendes zusammenfassen:

Die Schilddrüse des Normaltieres weist im Durchschnitt einen mittleren Kolloidgehalt auf. Wird die Produktionsstätte des Kolloids wesentlich vermindert, so schwinden die Kolloidbestände in der Drüse. Dasselbe tritt ein, wenn ich den Organismus des Versuchstieres in den Zustand eines erhöhten Stoffwechselumsatzes versetze. Oder anders ausgedrückt:

Jede Form der Mehranforderung an die Schilddrüse wird mit Kolliodausschwemmung beantwortet.

Dass das Wesen dieser Versuchsanordnung mit Recht als Steigerung des Sekretbedürfnisses angesprochen wird, erhellt daraus, dass die Kolloidabschwemmung bei Zufuhr von Schiddrüsensubstanz per os unterbleibt.

Die einfachste Formel, auf die sich diese Versuche bringen lassen, lautet mithin:

Einem gesteigerten Sekretbedürfnis des Organismus entspricht ein Mangel an Kolloid in der Drüse.

Die zweite Versuchsordnung, die Einengung der Trachea nach *Blauel — Reich*, setzt das Versuchstier in einen Zustand des herabgedrückten Stoffwechselumsatzes, womit die Einengung des Sekretbedarfes Hand in Hand geht. Die Auswirkung dieses Zustandes auf den Kolloidgehalt zeigt sich nun in dessen reichlicher Vermehrung.

Wieder war der Beweis zu erbringen, dass der Sinn der Versuchsanordnung wirklich in einer Herabsetzung des Sekretbedarfes liegt. Dieser Beweis konnte dadurch geführt werden, dass die experimentell erzwungene Sekretmehrlieferung die Kolloidstase aufhob. In einfacher Formel lässt sich daher sagen:

Beschränkung des Sekretbedarfes im Organismus ist von Kolloidanschoppung in der Drüse begleitet.

Es war nun der nächste Schritt, die *Einwirkung des Jods* auf diese beiden Zustände zu prüfen. Dabei ergab sich das Folgende:

Wenn man einer Ratte nach Halbseiten-Exstirpation Jod zuführt,

dann unterbleibt die Kolloidausschwemmung aus dem restlichen Lappen. Wenn man anderseits einer Ratte mit künstlicher Trachealstenose Jod zuführt, kommt es nicht zur Kolloidanschoppung. Mit andern Worten: *Durch Jodzufuhr wird die experimentell erzwungene Hyperrhöe gehemmt oder sie wird zu leichter Hyporhöe;* die experimentell erzeugte Hyporhöe wird zur Hyperrhöe.

Diese Beeinflussbarkeit von Hyporhöe und Hyperrhöe durch die Zufuhr von Jod erfuhr ihre klinische und neuerliche experimentelle Bestätigung: *de Quervain* und *Garré* konnten feststellen, dass durch Jodzufuhr das Kolloid der Struma colloides mobilisiert und abgeführt wird. Und *Hellwig* hat gezeigt, dass Jodzufuhr im hyperrhoischen Kropf Kolloidstase bewirkt. Damit war der Gleichklang der Ergebnisse im Tierexperiment und in der Beobachtung am Menschen hergestellt.

Das Auffallende in Klinik und Experiment war der Effekt der Jodbehandlung.

Dieses *gegensätzliche Verhalten der Jodwirkung* konnte ich mir nur durch den *gegensätzlichen Funktionszustand* der betroffenen Schilddrüse erklären. Ich habe daher für die Charakterisierung dieses Zustandes die Bezeichnung «funktionelle Richtung» angewendet.

Die Wirkung der Jodzufuhr erfolgt entgegen der funktionellen Richtung der Drüse.

Handelt es sich um eine zu vermehrter Sekretausschwemmung gezwungene Drüse, so wirkt Jod ausfuhrhemmend und umgekehrt.

Die Tatsache dieser Wirkungsweise erklärt nun die Ergebnisse der Jodverabreichung bei den verschiedenen Strumenformen völlig zwanglos: der eutrophische Speicherkropf wird mobilisiert, der Organismus erhält Sekret in Uebermass, die hyperthyreoten Symptome treten auf. Im hyperrhoischen Kropf wird die Abfuhr gehemmt, die Sekretüberschwemmung des Organismus wird eingedämmt, die hyperthyreoten Symptome schwinden.

Mit dieser Auffassung stimmt nicht nur die unbestrittene günstige Wirkung auf genuine Basedow-Kröpfe überein, sondern auch die anfänglich sehr verwunderliche Tatsache, dass auch endogen mobilisierte Speicherkröpfe vorübergehend durch Jod in günstigem Sinne beeinflusst werden. Jod wirkt *auf den ruhenden Speicherkropf* sekretmobilisierend, also im klinischen Sinne schädlich. Das ist der geläufige Vorgang beim Jodbasedow. Auf den ins Stadium der vermehrten Ausschwemmung getretenen Speicherkropf wirkt es zunächst ausfuhrhemmend.

Immer ist es die *funktionelle Richtung* der Drüse, die über die Art der Jodwirkung entscheidet.

Damit wären die Geheimnisse der Jodtherapie teilweise gelüftet. Aber die Sekretionstheorie, die uns erwiesen schien, kann damit nicht ohne weiteres in Einklang gebracht werden. Es ist daher wohl auch aus diesem Grunde unerlässlich, uns die Vorgänge, an denen wir nicht zweifeln können, verständlich zu machen.

Wenn wir mithin die Erklärung dieser Tatsachen suchen, müssen wir die *allgemeine Jodwirkung* und die *Besonderheit* seines Einflusses auf das regulatorische Nervensystem der Schilddrüse in Betracht ziehen.

H. H. Meyer stellte fesst, dass physikalisch-chemische Reaktionen lebender Zellen in der Richtung zur Normallage leichter ablaufen als solche, welche von ihr ablenken. *H. Januschke* sieht darin die Erklärung für die experimentell und klinisch gefundene Tatsache, dass « gelegentlich ein überfunktionierendes Organ auf Jodbehandlung mit Dämpfung der Funktion, ein unterfunktionierendes Organ hingegen mit Steigerung der Funktion antwortet ». Die Untersuchungsergebnisse über den Grundumsatz bei hypo- und hyperthyreoten Strumen unter Jodwirkung von *Liebesny* sprechen im gleichen Sinne. Jod erscheint mithin als Sedativmittel und als Reizkörper zugleich. Das hängt gewiss in weitem Ausmasse von der Dosierung ab *(Neiser, Goldscheider, Rosenow)*. Der zweite wesentliche Faktor liegt aber in der funktionellen Richtung des Organes.

Diese funktionelle Richtung kann entweder « glandulär » oder vom Gesamtorganismus bestimmt werden, oder es sind beide Wege möglich.

Unter « glandulärer Bedingtheit » wäre zu verstehen, dass die Funktions-Regulatoren der Schilddrüse eine Gleichgewichtsstörung erleiden. Dafür wäre der « Psychische M. Basedow » ein Beispiel. Die Abhängigkeit der Sekretbildung und Abfuhr vom autonomen Nervensystem gilt als erwiesen *(Adlersberg, Porges, Reinhardt, Glaser, A. Kocher, Liek, Ostwald* u. a.) Neuerdings hat nun *Susani* auf die Bedeutung des Funktionsgleichgewichtes von Vagus und Sympathicus für die beiden Komponenten der Schilddrüsentätigkeit, Produktion und Abfuhr, hingewiesen. Der Reizzustand des Sympathikus vermehrt die Sekretausschwemmung aus der Drüse, jener des Parasympathicus hemmt die Abfuhr. Der unter erhöhtem Reiz stehende Systemanteil entscheidet also über Hyperrhöe oder Hyporhöe *(Susani)*. Das ist es, was ich als « funktionelle Richtung » bezeichnet habe.

Diese sich primär und unmittelbar an der Drüse auswirkende Gleichgewichtsstörung der nervösen Regulatoren wäre das ätiologische Moment bei dem psychisch ausgelösten glandulären M. Basedow *(Eppinger* und *Hess).*

Die Jodwirkung ist klar: Veränderung in der Richtung zur Normallage, sedative Wirkung auf den erhöhten Reizzustand, Eindämmung der gesteigerten Abfuhr.

Aber Abfuhrsteigerung oder -hemmung wird auch durch die Bedürfnisse des Organismus gefordert. Wieder kann der Weg ein zweifacher sein. Er kann durch das endokrine System verlaufen. Dafür sprechen die Formen von M. Basedow, die mit anderen endokrinen Störungen ätiologisch im Zusammenhang stehen. Diese Reaktion auf *endokrine Funktionsumstellungen* kann über das Nervensystem oder durch die Blutbahn mit Hilfe der « chemischen Boten » zustandekommen. Für diese letztere Möglichkeit spricht der berühmt gewordene Fall von *Eiselsberg,* bei welchem eine Schilddrüsenmetastase im Sternum einer Frau Grössenschwankungen zur Zeit der Menstruation erkennen liess. Wird nun auf endogenem Wege von der Schilddrüse eine gesteigerte Sekretabschwemmung gefordert, so entfaltet dieses seine Reizwirkung auf das sympathische und parasympathische System *(Asher, Flack, Eiger, Wegelin).* Die Jodwirkung ist daher auch in diesem Falle verständlich. In derselben Weise entfaltet es schliesslich seinen Einfluss auf jene gestörte Schilddrüsentätigkeit, die durch eine allgemeine Stoffwechselerhöhung ausgelöst wird.

Die Wirkung des Jodes ist in allen Fällen eine analoge. Der primär oder sekundär gesteigerte Sympathikustonus wird herabgesetzt, die Ausschwemmung des Sekretes beschränkt, die hyperthyreoten Symptome gemildert oder gelöscht.

Fragen wir uns jetzt, ob unter diesem Gesichtspunkt die *Sekretionstheorie* doch *haltbar* ist, so können wir mit einem überzeugten Ja antworten.

Die vermehrte Sekretausschwemmung bei allen Formen des Morb. Basedow erfolgt auf Grund des primär oder sekundär gesteigerten Sympathikustonus. Wird Jod medikamentös zugeführt, so entfaltet es seine Wirkung wie in jedem Falle von nervöser Gleichgewichtsstörung an dem unter stärkerer Erregung stehenden Systemanteil. Dies führt im Falle der hyperhoischen Drüse zur Sekretretention. Jene Quantität Jod, die gleichzeitig in die Schilddrüse gelangt, kann mithin als Höherwertung des Sekretes nicht zur Wirkung kommen, da das Sekret in der Drüse zurückgehalten wird. Wenn diese Vorstellung richtig ist, muss die von *Orator* und

mir im Tierversuch gezeigte Wandlung der hyperrhoischen zur hyporhoischen Drüse auch beim Morb. Basedow in Erscheinung treten.

Für die hyperrhoische Adoleszentenstruma ist dies durch zahlreiche Beobachtungen belegt. Für die Basedow-Struma hat *Rienhoff* jun. in Baltimore und jüngst *Schürer-Waldheim* an der Abteilung *Denk* den exakten Beweis erbracht. *Jodzufuhr wandelt die Hyperrhöe des genuinen Basedow-Kropfes in Hyporhöe.*

Im Spiegelbild erscheint die endogene Aetiologie und die Art der Jodwirkung bei den hyporhoischen, unter Parasympathikusreiz stehenden Strumen.

In Hinblick auf die pathologische Physiologie der Strumen kann daraus geschlossen werden, dass — abgesehen von den Adenombildungen — die Schilddrüsenveränderungen der Ausdruck einer Organreaktion auf allgemeine oder lokale Vorgänge des Gesamtorganismus sind. *Bircher* hat dies in der Weise ausgedrückt: « Der Kropf ist ein Symptom einer allgemein veränderten Affektion des somatischen Wohlbefindens des Menschen ». Im normalen Organismus befinden sich die Sekretregulatoren der Schilddrüse in einem labilen Gleichgewicht. Wird dieses Gleichgewicht durch physiologische Momente (Pubertät, Ovulation usw.) gestört, so erlangt ein Systemanteil die Ueberhand. Dies führt zur Auslösung der von diesem Systemanteil (Sympathikus, Parasympathikus) geförderten « funktionellen Richtung ». Das Abklingen des ursprünglich auslösenden physiologischen Phänomens führt im normalen Organismus auf dem Wege der Selbstregulierung zur Wiederherstellung des Gleichgewichts.

Handelt es sich aber um ein Individuum mit angeborener oder erworbener Minderwertigkeit des Nervensystems, so wird die Funktionsschwankung stationär, wobei entweder die ausfuhrgehemmte oder ausfuhrgesteigerte « Richtung » in Erscheinung tritt.

Jetzt setzt die Wirkung des « zu wenig » oder « zu viel » an Schilddrüsensekret ein mit allen somatischen Folgezuständen. Eine « Selbstheilung » geschieht hier nicht durch die konstitutionell insuffiziente Eigenregulierung, sondern durch den *Verbrauch des wirksamen Sekretes.*

Dadurch wird der circulus vitiosus von gesteigerter Abschwemmung und dadurch erhöhter Tonussteigerung durchbrochen, der Antagonist erstarkt, die Sekretausschwemmung verebbt.

Die medikamentöse Jodzufuhr übernimmt den Mechanismus dieser « Selbstheilung » unter direkter Beeinflussung der Regulatoren der Funktion.

Dieses Zusammenspiel der nervösen Steuerung der Schilddrüsensekretion und der Auswirkung des Schilddrüsensekretes im Organismus ist mithin das eigentliche ätiologische Moment *aller Strumen*, die aus diesem Grunde durchwegs als *funktionell* zu werten sind.

Die Störung des Gleichgewichtes kann ausser durch eine primäre nervöse Alteration oder durch die endokrine Kuppelung auch durch enterale Schädigungen oder durch eine quantitative Aenderung der Zufuhr der wichtigsten Sekretkomponente, des Jodes, gegeben sein. Der grundsätzliche Vorgang bleibt derselbe.

Den Schlüssel zu dieser Auffassung gibt die Darstellung der Funktion der Schilddrüse als Sekretproduktion und Sekretabfuhr, die ich zum erstenmal 1912 vertreten habe; die Erklärung des Kolloids als unfertiges Schilddrüsensekret; die Darstellung der Jodwirkung auf Hyperrhöe und Hyporhöe im Tierexperiment.

Ihre Verwertung in neuen Versuchsreihen, die ich eingangs mitteilte, führte zur strikten Behauptung eines echten Sekretionsvorganges in der Schilddrüse mit Jod als wichtigstem Inkretbestandteil, ausserdem zur klinischen und physikalisch-chemischen Charakterisierung zweier Hauptformen von Hyperthyreoidismus, womit die Einteilung von *Chvostek* auf anderem Wege gewonnen wurde.

Gewiss ist auch diese Darstellung keine Entschleierung des wirklichen Wesens, sondern nur eine andere Form der Anschauung.

Es ist kein Zweifel, dass die Hyperthyreosen das Kernproblem der pathologischen Physiologie der Strumen darstellen. Und es ist ebensowenig zweifelhaft, dass wir darin erst am Anfang verwertbarer Einblicke stehen. Vielleicht können meine hier vorgebrachten Untersuchungen als kleiner Beitrag zur Lösung der vielen Probleme angenommen werden. Ich wäre ausgezeichnet, wenn ich im Rahmen dieses bedeutungsvollen Kongresses der Wiener Schule und vor allem der Schule *Eiselsberg's* diesen Dienst hätte leisten können.

* * *

Leitsätze:

1. Durch den Vergleich der Jodbefunde im Blute der Schilddrüsenarterien, -Venen, Armvenen und in der Substanz des Kropfes scheint die Behauptung einer in die Blutbahn erfolgenden Sekretion der Schilddrüse grundsätzlich erwiesen.

2. Fütterungsversuche mit den genannten Blutarten an Feuersalamanderlarven sprechen im selben Sinne.
3. Hinsichtlich der Hyperthyreosen führen die Befunde zu einer Zweiteilung, die im Wesen jener von Chvostek gegebenen entspricht.
4. Andererseits stehen sie im vollen Einklang mit den morphologisch-funktionellen Typen, die von den Begriffen der Hyporhöe und Hyperrhöe ausgehen.
5. Die Jodwirkung am Strumenträger entspricht jener im Tierexperiment beobachteten, wodurch eine Auswahl der mit Jod zu Behandelnden gegeben ist.
6. Die Grundlage dieser Auffassung bildet die Beurteilung der Funktion der Schilddrüse in ihren beiden wesentlichen Komponenten, Produktion und Abfuhr des Sekretes; die Beurteilung der «funktionellen Richtung» der Drüse und die getrennte Beachtung von Tätigkeit und Leistung.
7. Unter Berücksichtigung der Rolle des vegetativen Nervensystems für den Sekretionsvorgang der Schilddrüse ermöglicht die hier vorgetragene Auffassung eine geschlossene theoretische Darstellung der funktionellen Schilddrüsenerkrankungen.

* * *

Conclusion :

1. A comparison of the iodine content of the blood of the arteries and veins of the thyroid and the veins of the arm with that of the goitre appears to prove the existence of a thyroidal secretion escaping into the blood current.
2. Results of experiments made by infusing specimens of blood from these different sources into the larvae of salamanders point in the same direction.
3. Verified facts show that hyperthyreoses may be divided into two groups, a method of division which corresponds in a general way with that of Chvostek.
4. These observations are further in complete agreement with the morphologico-functional types conditioned by «hyporhoe» and «hyperrhoe».
5. The action of iodine on those suffering from goitre corresponds to that which has been observed by experiments on animals, which proves that a careful selection should be made of subjects who are to be treated with iodine.

6. This point of view is based 1.) on the appreciation of the two principal functions of the thyroid gland, namely the production and the elimination of secretion and on the functional adaptation of the gland, and 2.) upon the discrimination between the activity and the ouput of this organ.
7. Bearing in mind the role of the trophic nervous system in the secretory process of the thyroid, the point of view which we here set forth enables us to establish a complete theoretic schema of the functional affections of the thyroid.

* * *

Thèses:

1° La comparaison de la teneur en iode du sang des artères et des veines de la thyroïde, des veines du bras d'une part, et du goitre d'autre part semble démontrer l'existence d'une sécrétion thyroïdienne se déversant dans le courant sanguin.
2° Les essais faits en faisant ingérer ces sangs de diverses provenances à des larves de salamandre parlent dans le même sens.
3° Les faits constatés montrent que les hyperthyréoses peuvent se diviser en deux groupes, division qui répond d'une façon générale à celle de Chvostek.
4° Ces constatations sont d'autre part en parfait accord avec les types morphologico-fonctionnels conditionnés par l«hypo-rhée» et l'«hyperrhée».
5° L'action de l'iode sur les porteurs de goitre correspond à celle que l'on observe expérimentalement sur les animaux, ce qui montre qu'il faut faire un choix parmi les sujets qui doivent être soumis au traitement iodé.
6° Cette manière de voir se base sur l'appréciation: d'une part de la fonction thyroïdienne considérée dans ses deux composantes principales: la production et l'élimination de la sécrétion, d'autre part, de l'adaptation fonctionnelle de la glande et sur la discrimination entre l'activité et le rendement de celle-ci.
7° En tenant compte du rôle du système nerveux végétatif dans le processus secrétoire de la thyroïde, la manière de voir que nous exposons ici rend possible l'établissement d'une représentation théorique complète des affections fonctionnelles de la thyroïde.

* * *

Riassunto:

1° Il confronto della quantità di iodio nel sangue delle arterie e delle vene della tiroide e delle vene del braccio con quella del gozzo, sembra dimostrare l'esistenza di una secrezione tiroidea che si versa nel sangue.

2° Gli esperimenti fatti coll'ingestione del sangue di queste differenti origini nelle larve di salamandra, parlano pure in tal senso.

3° Questi fatti dimostrano che le ipertyreosi posson dividersi in due gruppi che corrispondono in linea generale à quelli di Chvostek.

4° L'azione dello iodio sui gozzuti, è equivalente a quella che si nota sperimentalmente sugli animali, cosa che dimostra che occorre fare una scelta fra i pazienti che devon subire la cura iodica.

5° Queste constatazioni sono del resto in completo accordo coi tipi morfologico-funzionali determinati dall'iporrea e dall'iperrea.

6° Questo punto di vista si fonda in parte sulla funzione tiroidea considerata nei suoi due componenti principali: la produzione e l'eliminazione dello iodio ed in parte sul'adattamento funzionale della ghiandola e la separazione fra attività e produzione.

7° Prendendo in considerazione la funzione del sistema nervoso vegetativo nella secrezione tiroidea, il nostro punto di vista facilita la rappresentazione teorica completa delle lesioni funzionali della tiroide.

Resultate

chemischer und histologischer Untersuchungen über die Art und die Bedeutung des Jods in der Schilddrüse und in der Struma.

Von Dr. Albert Kocher, Bern.

Wir geben hier nur die Zusammenfassung von Untersuchungen, welche in extenso anderswo publiziert werden sollen. Es handelt sich um die Ergebnisse von Untersuchungen, die wir bei 256 Strumen verschiedener Art und bei 8 Schilddrüsen aus kropfendemiefreien Gegenden gemacht haben. Es wurden Bestimmungen des Gesamtjodgehalts gemacht, ferner der Gehalt an Schilddrüseneiweiss und dessen Jodgehalt bestimmt. Daneben wurde das histologische Bild berücksichtigt. Es wurde also so zwischen organisch gebundenem und anorganischem Jod unterschieden. Ferner wurde festgestellt, ob eine Jodbehandlung resp. künstliche Jodaufnahme in den Organismus, der Untersuchung voraufgegangen war und bei den Strumen klinisch der Einfluss dieser Jodbehandlung auf die Struma genau festgestellt, einmal punkto Grösse und namentlich auch punkto funktionelles Verhalten resp. Auftreten toxischer (Basedow-) Symptome.

Es zeigte sich zunächst, dass die niemals mit Jod behandelte Struma nodosa einen geringen Gesamtjodgehalt aufweist, der unter dem durchschnittlichen Gesamtjodgehalt der normalen Schilddrüse liegt und relativ, d. h. auf ein Gramm Drüse resp. Struma berechnet, bedeutend niedriger ist als der Jodgehalt in einem Gramm normaler Schilddrüse. Der durchschnittliche Gesamtjodgehalt einer Struma diffusa colloides dagegen ist auch, wenn niemals eine Jodbehandlung stattgefunden hat, bedeutend höher als der Gesamtjodgehalt einer normalen Schilddrüse. Auf ein Gramm berechnet ist dagegen auch der Jodgehalt der Struma diffusa colloides meist geringer als der Jodgehalt in einem Gramm normaler Schilddrüse. Der Gesamtjodgehalt einer Struma diffusa parechymatosa ist sehr niedrig, ebenso der Struma basedowiana ohne Kolloid, während der Jodgehalt einer Struma basedowiana mit Kolloid bedeutend höher ist als der Gesamtjodumsatz einer normalen Schilddrüse.

Es hat sich ferner gezeigt, dass die normale Schilddrüse von Individuen, die an der Meeresküste leben, meist jodhal-

tiger ist als die Drüse eines Inlandbewohners, der durchschnittliche Jodgehalt der Ersteren beträgt 7,25 Milligramm Jod, der Letzteren 3,76 Milligramm.

Es hat sich ferner bei unseren Untersuchungen gezeigt, dass die normale Schilddrüse sowohl, wie die Struma, nach künstlicher Jodzufuhr (Jodbehandlung) bedeutend jodhaltiger ist als ohne vorgehende Jodbehandlung. Es gilt dies für alle Formen des Kropfes, am stärksten für die Struma basedowiana. In der normalen Schilddrüse eines gerade vor der Untersuchung, mit Jod behandelten Individuums fanden wir einen Gesamtjodgehalt von 12,0 Milligramm (0,33 mgr. auf 1 gr. frische Drüse).

Bei der Struma nodosa ergab sich in den sicher niemals mit Jod behandelten Fällen ein Durchschnittsjodgehalt der Struma von 0,91 (0,025) Milligramm, bei den mit Jod behandelten ein solcher von 8,66 (0,122) Milligramm, was ein Mittel von 5,89 (0,069) Milligramm ergibt.

Bei der Struma diffusa ergab sich in den, sicher nicht mit Jod vorbehandelten Fällen, ein Durchschnittsjodgehalt der Struma von 8,03 (0,104) Milligramm, bei den mit Jod behandelten ein solcher von 20,96 (0,28) Milligramm, was ein Mittel von 18,86 (0,192) Milligramm ergibt.

Endlich die Basedowstruma, welche nicht mit Jod behandelt wurde, ergab einen Durchschnittsgesamtjodgehalt von 5,87 (0,166) Milligramm und nach Jodbehandlung einen solchen von 24,20 (0,338) Milligramm, also ein Mittel von 18,63 (0,278) Milligramm.

Längere Zeit nach stattgehabter Jodbehandlung ist der Jodgehalt der normalen Drüse, sowie der Struma wieder absolut und relativ geringer; am stärksten jodhaltig bleibt die Basedowdrüse. Die Schilddrüse, sowie die Struma scheiden also ihr Jod zum Teil wieder aus.

Wenn man nun das klinische Verhalten der Strumen nach der Jodbehandlung berücksichtigt, so ergeben sich folgende wesentliche Unterschiede: Strumen, welche sich durch Jodbehandlung bedeutend zurückbilden, enthalten viel weniger Jod als diejenigen, deren Grösse nach Jodbehandlung gleich bleibt.

Der durchschnittliche Gesamtjodgehalt von niemals mit Jod behandelten diffusen Kolloidstrumen beträgt 8,03 Milligramm. Der durchschnittliche Jodgehalt auf 1 Gramm frische Drüse berechnet 0,104 Milligramm. Der durchschnittliche Gesamtjodgehalt von mit Jod behandelten diffusen Kolloidstrumen, deren Grösse dadurch nicht verändert wurde, beträgt 29,09 Milligramm.

Der durchschnittliche Jodgehalt auf 1 Gramm frische Struma berechnet beträgt 0,311 Milligramm.

Der durchschnittliche Gesamtjodgehalt von mit Jod behandelten diffusen Kolloidstrumen, welche sich danach bedeutend zurückgebildet haben, beträgt 11,70 Milligramm und in 1 Gramm frischer Struma 0,138 Milligramm.

Bestimmen wir aber den Jodgehalt derjenigen diffusen Kolloidstrumen für sich, bei denen die Jodbehandlung auch eine Verkleinerung erzeugt hat, jedoch unter Auftreten von sehr deutlichen toxischen (Basedow) Symptomen, so beträgt ihr Gesamtjodgehalt 19,01 Milligramm und auf 1 Gramm frische Struma berechnet 0,470 Milligramm. Es ist also in diesen zurückgebildeten Strumen der Gesamtjodgehalt höher als wenn keine Basedowsymptome durch die Jodbehandlung erzeugt wurden, ganz bedeutend höher ist aber der relative Jodgehalt auf 1 Gramm frische Struma berechnet.

Untersucht man Strumen von ausgesprochenem Jodbasedow, auch wenn schon längere Zeit keine Jodbehandlung mehr stattgefunden hat, so findet man hier einen durchschnittlichen Gesamtjodgehalt von 21,85 Milligramm und auf 1 Gramm frische Struma berechnet 0,262 Milligramm.

	Mittlerer Gesamtjodgehalt der Struma	Mittlerer Jodgehalt in 1 gr frischer Strumasubstanz
Strumen, welche unmittelbar vor der Untersuchung mit Jod behandelt wurden, und sich mehr oder weniger, aber deutlich verkleinert haben	11.70 mgr.	0.138 mgr.
Strumen, welche unmittelbar vor der Untersuchung mit Jod behandelt wurden und sich nicht verkleinerten	29.09 mgr.	0.311 mgr.
Strumen, welche früher ohne Erfolg mit Jod behandelt wurden und seither gewachsen sind	16.20 mgr.	0.135 mgr.
Strumen, welche vor der Untersuchung mit Jod behandelt wurden und sich mehr oder weniger verkleinert haben, aber unter Auftreten von Basedowsymptomen	19.01 mgr.	0.470 mgr.
Strumen, welche vor der Untersuchung niemals mit Jod behandelt wurden	8.03 mgr.	0.104 mgr.
Jodbasedowfälle: Strumakranke, bei welchen durch die Jodbehandlung eine Basedow'sche Krankheit erzeugt worden ist, unter mehr oder weniger Verkleinerung der Struma	21.85 mgr.	0.262 mgr.

Was nun das histologische Verhalten anbelangt, so sind im Allgemeinen die Strumen mit viel eosinfärbbarem Kolloid jodhaltiger als solche, welche wenig oder kein Kolloid enthalten. Jedoch besteht durchaus keine absolute Proportionalität zwischen Jodgehalt und Kolloidgehalt.

Diejenigen Strumen, welche sich durch eine Jodbehandlung nicht verkleinern, enthalten viel eosinfärbbares Kolloid, mehr als nicht behandelte Strumen. Diejenigen Kröpfe hingegen, welche nach der Jodbehandlung rasch und stark zurückgehen, enthalten sehr wenig oder kein Kolloid. Es handelt sich hier also um eine Massenabfuhr (Mobilisation) von Kolloid, wobei aber meist klinisch keine Symptome von Hyperthyreoidismus auftreten.

Der Hauptunterschied im histologischen Bild einer Struma, welche viel Jod enthält, gegenüber einer solchen, welche wenig Jod enthält, liegt jedoch in der Grösse der Bläschen. Eine Struma mit hohem Jodgehalt zeigt viel mehr grössere Bläschen und nur wenige kleine in Gruppen zwischen den grösseren angeordnet. Die Zellen der grösseren Bläschen sind meist niedrig kubisch oder abgeplattet, nur in den wenigen kleinen Bläschen höher. Vielfach finden sich verschmolzene Bläschen mit Ueberresten von Zwischenwänden. Das Kolloid ist sehr zäh, dickflüssig, stark eosinfärbbar, die Bläschen prall ausfüllend, ohne Randvakuolen. Oft finden sich basophile zentrale Schollen. Demgegenüber zeigt eine Struma mit sehr geringem Jodgehalt sehr viele kleinere Bläschen mit durchschnittlich grösseren Zellen und nur sehr wenige mittelgrosse und grössere Bläschen. Die Bläschen sind in der Mehrzahl auch kolloidhaltig, das Kolloid ist nicht sehr dickflüssig, weniger stark eosinfärbbar, und zeigt zahlreiche grosse Randvakuolen, nur selten basophiles Kolloid.

Eine Struma, die sich infolge der Jodbehandlung rasch und stark zurückgebildet hat, zeigt auch sehr viele kleine und sehr kleine Bläschen und fast keine grösseren Bläschen. Jedoch findet sich hier in weitaus der Mehrzahl der Bläschen gar kein Kolloid, nur ausnahmsweise wenig eosinfärbbares Kolloid, in manchen Bläschen zentrale Schollen basophilen Kolloids.

Der Hauptunterschied zwischen einer niemals mit Jod behandelten Struma und einer durch Jodbehandlung stark zurückgebildeten Struma besteht also darin, dass in der letzteren das Kolloid sozusagen vollständig fehlt. Je stärker sich die Struma

zurückgebildet hat, desto mehr kleine kolloidfreie Bläschen sind vorhanden.

Auch in der normalen Schilddrüse bedingt starke Jodzufuhr zum Organismus eine Vermehrung des eosinfärbbaren Kolloids, und wenn diese Zunahme des Kolloids sehr bedeutend ist, so kommt es zur Kompression und Abplattung des Epithels, also zu einer Schädigung desselben. Dasselbe findet statt bei denjenigen Basedowfällen, bei denen eine Jodbehandlung eine Besserung der Symptome bedingt, was namentlich bei kleinen und kleineren Basedowstrumen der Fall ist.

Unsere Untersuchungen haben des ferneren ergeben, dass sowohl in der normalen Schilddrüse als namentlich in der Struma nur ein Teil des vorhandenen Jods organisch an Eiweiss gebunden ist, der grösste Teil ist als anorganisches Jod vorhanden. Auch die Quantität des organisch gebundenen Jods ist eine wechselnde.

Die Quantität des vorhandenen Schilddrüseneiweiss ist auch in der normalen Drüse, viel mehr aber in der Struma eine wechselnde. Es wird relativ wenig Eiweiss in der Schilddrüse gespeichert. Wenn viel eosinfärbbares Kolloid vorhanden ist, so ist mehr Eiweiss vorhanden als wenn wenig oder kein Kolloid vorhanden ist, jedoch ist die Menge des gespeicherten Eiweiss durchaus nicht proportional dem Kolloidgehalt. Die Struma diffusa colloides, sowie die kolloiden Knotenstrumen enthalten am meisten Eiweiss, die parenchymatösen Strumen und die Basedowstrumen am wenigsten. Sehr auffällig ist es, dass die Basedowstrumen auch, wenn sie Kolloid enthalten, wenig Eiweiss enthalten.

Der Jodgehalt des Schildrüseneiweiss ist, wie der Gesamtjodgehalt ein wechselnder, auch in der normalen Drüse, aber bedeutend mehr in der Struma. Eine Proportionalität zwischen Jodgehalt und Eiweissgehalt besteht nicht. Ferner besteht durchaus keine Proportionalität zwischen dem Gesamtjodgehalt der Schilddrüse und namentlich der Struma und dem Jodgehalt des Eiweiss. Auch in Strumen mit sehr hohem Gesamtjodgehalt kann, unter Umständen, nur wenig Jod an Eiweiss gebunden sein, so z. B. in vor der Untersuchung mit Jod behandelten Strumen, deren Grösse sich dadurch nicht verändert hat und die keine thyreotoxischen Symptome aufweisen. Ebenso in Basedowstrumen, die mit Jod (Lugol) behandelt waren vor der Untersuchung und bei denen hierdurch eine Bes-

serung eingetreten war, findet sich zwar Kolloid, aber wenig Eiweiss mit geringem Jodgehalt.

Durch Jodbehandlung nimmt, wie schon oben erwähnt, der Gehalt an anorganischem Jod in der Schilddrüse und namentlich in der Struma bedeutend zu, der Gehalt an organisch gebundenem Jod dagegen nicht entsprechend.

Der Jodgehalt des Schilddrüsen- resp. Strumaeiweiss verhält sich nun verschieden, je nach dem funktionellen Verhalten: In den durch Jodbehandlung verkleinerten Strumen ist, wenn dadurch keine klinischen Symptome (Hyperthyreoidismus) auftreten, der Jodgehalt des Eiweiss ein dem normalen entsprechender. Treten jedoch durch die Jodbehandlung toxische, d. h. Hyperthyreoidismussymptome ein, so ist der Jodgehalt im Eiweiss dieser Strumen ein sehr hoher. Wir sehen also, dass es bei den funktionellen Störungen nicht sowohl auf den Gesamtjodgehalt oder auf die Menge des Schilddrüseneiweiss ankommt, als vielmehr auf den Jodgehalt des Eiweiss. Es können bei einer Verkleinerung von Strumen durch Jodbehandlung, grosse Mengen Kolloid, das viel anorganisches Jod und viel Eiweiss enthält, abgeführt werden, ohne toxische Symptome zu erzeugen, solange das Eiweiss nicht überjodiert ist. Unsere Untersuchungen ergeben also neue wichtige Befunde für die Bedeutung des Kolloides, des Schilddrüseneiweiss und namentlich des Schilddrüsenjods.

Die Frage, ob das Kolloid der Schilddrüse als solches das Sekret der Schilddrüse darstellt, ist durch die bisherigen Untersuchungen nicht gelöst, sondern durch neuere histologische Untersuchungen in Frage gestellt worden.

Schon Anderson und Galeotti nahmen 2 verschiedene Sekrete in der Schilddrüse an. Müller sieht das Kolloid als ein gedicktes Sekret an, das aber flüssig aus den Zellen sezerniert werde und sich erst im Bläschenlumen eindicke. Das Gleiche nehmen Lobenhofer, Bensley und Kraus an. Hürthle, Kraus und Guillebeau nehmen ein Schmelzen der Epithelzellen für die Kolloidbildung (Sekretion) an. Für Wegelin dagegen ist es wahrscheinlich, dass das Kolloid den Zelleib in flüssiger Form ausfülle und durch aktive Sekretion der Zelle ins Bläschenlumen austrete, nicht durch Schmelzung der Zellen.

Auch über die Abfuhr des Schilddrüsensekrets resp. Kolloids aus der Schilddrüse in die Lymph- und Blutbahn, wissen wir nichts sicheres, da das in Lymph- und Blutgefässen histologisch nach-

weisbare Kolloid nicht als dieselbe Substanz wie der Bläscheninhalt nachweisbar ist.

Hürthle und Matsunaga nehmen für die Abfuhr des Sekrets resp. Kolloids in die Lymph- und Blutbahnen Interzellularspalten an und Matsunaga, Williamson, Pearce und Fitzgerald konnten neuestens intrazelluläre Schläuche resp. Lymphbahnen nachweisen, welche bei stark sezernierenden, d. h. hyperaktiven Drüsen am deutlichsten sichtbar sind.

Wegelin, Breitner und Cowdry glauben übrigens an eine aktive Sekretion der Epithelzellen auch nach der Seite der Lymph- und Blutgefässe.

Die Frage, ob das, was wir histologisch als Kolloid bezeichnen, wirklich eine Einheit, d. h. das Gesamtsekret der Schilddrüse darstelle, welches im Bläschenlumen eingedickt, d. h. als Reserve gespeichert werde und je nach Bedürfnis verflüssigt und verwertet werde (Bensley, Wegelin) ist durchaus nicht bewiesen. Nach unseren Untersuchungen kann dies nicht mehr angenommen werden.

Auch makroskopisch-physikalisch ist das Sekret der Schilddrüse resp. Struma ein sehr verschiedenes. Wir finden alle Uebergänge zwischen ganz zähem, klebrigem, dickflüssigem bis zu ganz dünnflüssigem, nicht klebrigem, Kolloid.

Histologisch findet sich zunächst ein Unterschied zwischen dem zentralen und peripheren Anteil des Bläscheninhalts, der letztere ist schwach glänzend, heller gefärbt und zeigt Randvakuolen, und zwar um so mehr, je grösser die Zellen sind, je stärker die Sekretion ist.

Auch die Färbbarkeit des Kolloides ist bekanntermassen eine verschiedene, sehr oft in der Peripherie des Bläscheninhalts eine hellere als im Zentrum (Eosin und Van Gieson). Ferner findet man auch eine verschiedene Färbbarkeit, des einen mit Eosin, des andern mit Hämatoxylin. Neuerdings macht Troell darauf aufmerksam, dass das dicke Kolloid mit Azocarmin Mallory rot, das dünne dagegen blau gefärbt werde. Damit stimmen nun die Resultate unserer chemischen Untersuchungen ganz überein, dass man eben im Kolloid auch chemisch nicht eine Einheit vor sich hat. Offenbar besteht das Kolloid nicht nur aus Schilddrüsenjodeiweiss. Jod ist auch in anorganischer Form im Kolloid vorhanden. Die Kolloidabfuhr in die Zirkulation bedeutet durchaus nicht immer eine Hypersekretion, da sie massenhaft stattfinden kann, ohne Hyperthyreoidismus zu erzeugen. Funktionell ist sicherlich die Kolloidspeicherung von Bedeutung. Das wesentlichste ist jedoch die Bildung und Sekretion, und namentlich der Jodgehalt des Schilddrüseneiweiss.

Ueber das Verhalten der Blutgerinnung bei der Struma, beim Myxoedem, beim endemischen Kretinismus, beim Basedow und über ihre Beeinflussbarkeit durch Schilddrüsenextrakte und durch Jodverbindungen.

Von Dr. A. Fonio, P. D.

I.

Zur Untersuchung der Blutgerinnung bei Zuständen pathologischen Verhaltens der Schildrüse habe ich mich meiner vor einiger Zeit beschriebenen Methoden der Untersuchung der Coagulation des Blutes bedient. Ich untersuchte das Verhalten der Gerinnungszeit, des Zeitabstandes vom Momente der Blutentnahme aus dem Blutgefäss bis zur vollendeten Gerinnung, die sogenannte Gerinnungs-Valenz, das Verhalten einer Blutart gegenüber steigenden Konzentrationen einer gerinnungshemmenden Substanz, des Magnesiumsulfats, ferner die Zugfestigkeit, die Bestimmung des Zerreissungsgewichtes des weissen Thrombus durch die von mir angegebene Thrombometrie und zum Schlusse noch die Retraktion des roten Thrombus. Die Beschreibung der einzelnen Methoden kann demnächst im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* nachgelesen werden, wo ich die gesamte Untersuchungsmethodik der Gerinnung zusammengestellt habe. Es würde an dieser Stelle zu weit führen in alle Einzelheiten einzutreten.

Die Gerinnungszeit wird in Minuten angegeben, die Gerinnungsvalenz als V und v bezeichnet. Sie gibt die Grade der Magnesiumsulfatkonzentrationen an, bei welchen das untersuchte Blut soeben noch voll und ganz gerinnt. Die Zahlen geben die Prozente der Konzentrationen an. Die Zugfestigkeit wird in g angegeben: im Momente, in welchem das angespannte Thrombusplättchen zerreisst, wird das Zerreissungsgewicht abgelesen und damit die Zugfestigkeit bezeichnet. Die Retraktion wird in mm angegeben. Sie gibt die Höhe der Flüssigkeitssäule (Serum) vom oberen Rand des retrahierten Coagulums bis zum Flüssigkeitsspiegel. Sie wird am Retraktilometer nach 24 Stunden abgelesen.

*) Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI. Verlag Julius Springer, Berlin.
Ferner: Schweiz. medizinische Wochenschrift Nr. 7 1921 und Nr. 2 1923.

Die Werte des normalen Blutes betragen auf Grund einer grossen Anzahl von Bestimmungen ausgerechnet:

Gerinnungszeit 25' bis 32'
Gerinnungsvalenz V 1,5 v bis 4,5
Zugfestigkeit 250—350 g.
Retraktion 6—8 mm.

Ich habe mit dieser Methode etwas über 100 Fälle von Struma und Zuständen veränderter Schilddrüsentätigkeit untersucht und die Resultate folgendermassen geordnet:

1. Struma bei anscheinend normalem, somatischem Verhalten.
2. Struma mit Symptomen von Hypothyreoidismus.
3. Struma mit Symptomen von Hyperthyreoidismus.
4. Myxoedem.
5. Endemischer Kretinismus.
6. Basedow.

Im zweiten Kapitel meiner Ausführungen habe ich sodann die Untersuchungsresultate des Einflusses von Schilddrüsenpräparaten per os zugeführt, von jodfreien und jodhaltigen, auf die Gerinnung einzelner dieser Zustände und auch von normalen Menschen zusammengestellt, sowie von anorganischen und organischen Jodverbindungen und schliesslich auch des Jodes an und für sich, nachdem der Einfluss dieser einzelnen Präparate auf das Blut in vitro festgestellt worden war. Ich wollte durch diese Untersuchungen in Erfahrung bringen, ob die Veränderungen der Gerinnung bei den einzelnen Zuständen veränderter Schilddrüsentätigkeit durch den Gehalt des Blutes an diesen Präparaten oder ihren Abbauprodukten bedingt wird, ob ihr Gehalt an Jod besondere Ausschläge gibt. Ist das Verhalten der Gerinnung bei diesen Zuständen veränderter pathologischer Schilddrüsentätigkeit durch den Gehalt des Blutes an Schilddrüsenextrakten oder Schilddrüsensekret selbst bedingt, oder kommen hier andere uns vorläufig noch unbekannte Faktoren in Frage?

I.

Die Gerinnung bei der Struma und bei Zuständen veränderter Schilddrüsentätigkeit.

1. *Gerinnungsbefunde bei der Struma.*

31 untersuchte Fälle:

Die Gerinnungszeit beträgt:

bei 5 Fällen über 40′
bei 11 Fällen über 32′ . . . verlängert (16),
bei 12 Fällen zwischen 25—32 ′ . . . normal (12),
bei 3 Fällen unter 25′ . . . verkürzt (3).

Die Gerinnungsvalenz zeigt normale Werte:

V 0,5—2,5 v 1,5—4,5,

jedoch mit der Tendenz, im allgemeinen niedriger als normal zu sein.

Die Zugfestigkeit beträgt bei

16 Fällen 250—350 g. . . . normale Werte,
13 Fällen unter 250 g. . . . erniedrigt, jedoch unbedeutend,
1 Fall über 350 g. . . . vermehrt.

Ihre Werte entsprechen ungefähr denjenigen der Gerinnungszeit.

Bei ungefähr der Hälfte der Fälle treffen wir normale Werte an. Die andere Hälfte schliesst erniedrigte Werte in sich, die erhöhten Werte bilden eine kleine Minderheit.

2. *Struma mit Symptomen von Hypothyreoidismus.*

Es gelangten nur 5 Fälle von mässigem Hypothyreoidismus zur Untersuchung, sodass bindende Schlüsse aus diesen wenigen Fällen nicht gezogen werden können. Die Werte der Gerinnungszeit wechseln. Die Gerinnungsvalenz hat Neigung zur Erhöhung, ebenso die Zugfestigkeit.

3. *Struma mit Symptomen von Hyperthyreoidismus.*

Untersucht 11 Fälle. Die Gerinnungszeitwerte sind in der Mehrzahl normal. Bei einem Drittel verlängert. Bei keinem Falle verkürzt. Es besteht demnach eine Tendenz zur Verlängerung der Gerinnungszeit. Die Werte der Gerinnungsvalenz haben Tendenz zur Erniedrigung. Ebenso die Werte der Zugfestigkeit:

Bei 4 Fällen 250—350 (normal),
bei 5 Fällen unter 250 (erniedrigt),
bei 2 Fällen über 350 (erhöht).

4. *Basedow.*

Untersucht 20 Fälle. Die Gerinnungszeit ist bei:

6 Fällen über 40′
4 Fällen über 32′ verlängert (10 Fälle)
3 Fälle zwischen 25 und 32″ (normal) (3 Fälle)
7 Fälle unter 25″ (verkürzt) (7 Fälle)

In der Mehrzahl der Fälle findet man verlängerte Gerinnungszeiten, es gibt auch viele Fälle mit verkürzten Werten. Die Gerinnungsvalenzen haben Tendenz zur Erniedrigung. Die Werte der Zugfestigkeit sind bei

6 Fällen 250—350 = normal,
12 Fällen unter 250 = erniedrigt,
1 Fall über 350 = erhöht.

Ca. zweidrittel der Fälle weisen erniedrigte Zugfestigkeiten auf. Eindrittel normale Werte. Nur bei einem Fall sind die Werte erhöht. Beim Basedow treffen wir daher in der Mehrzahl der Fälle erniedrigte Gerinnungswerte an, je schwerer der Fall, desto niedriger im allgemeinen die Werte. Wir treffen aber auch recht viele Fälle mit verkürzten Gerinnungszeiten an.

5. *Myxödem.*

Untersucht 4 Fälle. Die Hälfte der Fälle weist verlängerte Gerinnungszeiten auf. Die andere Hälfte verkürzte. Gerinnungsvalenzen normal, Zugfestigkeiten eher erhöht.

6. *Endemischer Kretinismus.*

Untersucht 32 Fälle. Die Gerinnungszeiten sind bei allen Fällen stark verkürzt, die Gerinnungsvalenzen sind stark erhöht.

V 1,5—8 v 3,5—12

Zugfestigkeitswerte bei:

8 Fällen 250—350 = normal,
18 Fällen unter 250 = erniedrigt,
6 Fällen über 350 = erhöht.

Die Mehrzahl weist erniedrigte Werte auf.

Die Gerinnungswerte des endemischen Kretinismus (Gerinnungszeit und Gerinnungsvalenz) sind stark erhöht mit Ausnahme der Zugfestigkeit, die in der Mehrzahl der Fälle erniedrigte Werte aufweist. Sehr auffällig ist, dass bei 26 Fällen Verkalkung in der Struma nachgewiesen wurde. Nur bei 6 Fällen konnte keine deutliche Verkalkung gefunden werden. Bei den Fällen mit Verkalkungen ist die Verkürzung der Gerinnungszeit ausgesprochener als bei den Fällen ohne deutlich nachweisbaren Kalkgehalt.

Zusammenfassung.

Stellen wir die gefundenen Resultate zusammen, dann konstatieren wir, dass bei den Strumen mit normalem somatischem Verhalten die Gerinnungswerte normal sind mit Tendenz zur Er-

niedrigung. Bei den Strumen mit Symptomen von Hypothyreoidismus wechseln die Gerinnungswerte, im allgemeinen besteht Tendenz zur Erhöhung. Bei den Strumen mit Symptomen von Hyperthyreoidismus sind die Werte normal mit Tendenz zur Erniedrigung.

Beim Basedow treffen wir in der Mehrzahl erniedrigte Gerinnungswerte an, je schwerer der Fall desto niedriger die Werte. Wir treffen aber auch viele Fälle mit verkürzten Gerinnungszeiten an, während die Werte der Zugfestigkeiten im Gegensatz hierzu nur bei einem von 20 untersuchten Fällen erhöht war.

Beim Myxoedem fanden sich wechselnde Werte vor. Die Zugfestigkeiten sind jedoch im allgemeinen erhöht, allerdings ist die Zahl der untersuchten Fälle noch zu gering um eindeutige Schlüsse zu ziehen.

Beim endemischen Kretinismus findet man ganz typische Werte: Stark verkürzte Gerinnungszeiten, stark erhöhte Gerinnungsvalenzen, die Zugfestigkeiten sind in der Mehrzahl der Fälle erniedrigt. Auffallend ist, dass in weitaus den meisten Fällen Verkalkungen von Strumapartien nachgewiesen werden konnten. Wir werden auf diesen äusserst wichtigen Befund noch zu sprechen kommen.

II.

Ueber die Einwirkung von Thyreoideaextrakten, jod- und eiweissfreien und jod- und eiweisshaltigen auf die Gerinnung, sowie von Jod und von anorganischen und organischen Jodverbindungen.

Nachdem wir nun festgestellt hatten, dass die Basedowsche Krankheit im Ganzen erniedrigte Gerinnungswerte aufweist, allerdings mit zahlreichen Ausnahmen, und dass im Gegensatz hierzu der endemische Kretinismus durchwegs stark erhöhte Gerinnungswerte (Gerinnungszeiten und Gerinnungsvalenz) hat, während die Strumen mit anscheinend normalen somatischen Verhältnissen normale Werte aufweisen mit Neigung zur Erniedrigung, sich die Strumen mit hyperthyreotischen Symptomen dem Basedow nähern und Tendenz zur Erniedrigung zeigen, und die Strumen mit hypothyreotischen Symptomen nach dem endemischen Kretinismus zu neigen (Tendenz zur Erhöhung), während das Myxoedem noch nicht genügend untersucht ist, um sich ein klares Bild über seine Gerinnungsverhältnisse zu machen, wollten wir durch die nachfolgenden Untersuchungen in Erfahrung bringen, ob alle diese Varianten der Gerinnungsverhältnisse bei den einzelnen Zuständen pathologischer Schilddrüsentätigkeit durch eine Aenderung des

Gehaltes des Blutes an Thyreoideasubstanzen resp. Schilddrüsensekret bedingt sind oder aber durch andere uns noch unbekannte Faktoren. Wir stellen uns die Fragen:

1. Hat der Grad des Gehaltes des Blutes an Thyreoideyextrakten, deren Abbauprodukten oder von Schilddrüsensekret einen Einfluss auf das Verhalten der Gerinnungskomponenten? Ist dieser Einfluss von ihrem Jodgehalt abhängig?

2. Wird dieser direkte Einfluss nicht nachgewiesen, könnte dann angenommen werden, dass diese Substanzen dadurch indirekt auf die Gerinnungskomponenten einwirken, dass sie die Schilddrüse zu vermehrter Mobilisation und Abgabe von Schilddrüsensekret an das Blut veranlassen und dass dadurch die Gerinnung beeinflusst werde?

3. Haben das Jod und seine Derivate Einfluss auf die Gerinnung
a) durch direkte Einwirkung auf die Gerinnungskomponenten;
b) indirekt durch Einwirkung auf die Schilddrüse zu vermehrter Abgabe von Schilddrüsensekret an das Blut?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden folgende Versuchsanordnungen getroffen:

Es gelangten zur Untersuchung: ein eiweiss- und jodfreies Thyreoideapräparat, F 200 Ciba, das Thyreoidin Bourrougs Wellcome, das Thyrakrin Oswalds und ferner Jod und Jodtinktur und die organischen und anorganischen Verbindungen Lipojodin und Jodkali. Alle Präparate wurden zunächst direkt am Blut in vitro auf ihren Einfluss auf die Gerinnung geprüft: Zu je 10 Tropfen Blut wurden 3 Tropfen einer Lösung des Präparates gegeben (auf die Details kann ich hier nicht eintreten) und das Verhalten der Gerinnungsfaktoren bestimmt nach meiner kombinierten Methode. Sodann schritt ich zum klinischen Versuch. Verschiedene Individuen mit Struma, Kretine und normale Menschen, wurden mit dem zu untersuchenden Präparat gefüttert und vor und beim Ablauf der Behandlung, nach 8, 14 bis 30 Tagen untersucht.

Die Präparate F 200, jod- und eiweissfrei, und das englische Thyreoidin, jod- und eiweisshaltig, wurden auch am Tierversuch geprüft.

Prüfung des F 200 jod- und eiweissfrei (Tab. 1).

Die Untersuchung in vitro ergab keine Beeinflussung der Gerinnung. Die Tierversuche zeigen keine Ausschläge. Die Gerinnungsfaktoren werden im Grossen und Ganzen nicht wesentlich

beeinflusst. Beim klinischen Versuch wird durch die Fütterung per os die Gerinnungszeit leicht verkürzt, die Gerinnungsvalenz bleibt unbeeinflusst. Die Zugfestigkeit hat Neigung zur Erniedrigung. Bei den subcutanen Applikationen sind die Ausschläge widersprechend und atypisch.

Prüfung des englischen Thyreoidins (Tab. 2).

Eine Tablette = 0,00279 g. Jod.

Die Untersuchung in vitro ergibt keine Beeinflussung der Gerinnung.

Beim Tierexperiment bleibt beim normalen Fall die Gerinnung unbeeinflusst, beim thyreoidektomierten Tier wird die Gerinnungszeit verlängert, die anderen Faktoren bleiben unbeeinflusst. Beim klinischen Versuch werden ein Fall von Myxeodem und von Kretinismus nicht typisch beeinflusst. Bei zwei normalen Menschen werden die Gerinnungszeit verkürzt, die Valenz erhöht, die Zugfestigkeit atypisch beeinflusst, bald erniedrigt, bald erhöht.

Länger dauernde Behandlung (4 Wochen) beim endemischen Kretin und beim Myxeodem verlängerte die Gerinnungszeit um weniges, erniedrigte damit übereinstimmend die Gerinnungsvalenzen, die Zugfestigkeit dagegen wurde atypisch beeinflusst. Bei allen drei Patienten hatten sich dabei Jodismussymptome eingestellt (beschleunigter Puls, Abmagerung, Appetitlosigkeit, Unwohlsein, Schweissausbrüche, Erbrechen, Diarrhöe etc.), sodass die Fütterung mit Thyreodin unterbrochen werden musste.

Prüfung des Thyreoglobulins Oswald (Thyrakrin). (Tab. 3).

Eine Tablette = 0,0015 g. Jod.

Die Prüfung in vitro ergab keine Beeinflussung der Gerinnungsfaktoren.

Beim klinischen Versuch (Fall von Schwachsinn, Kretine mit Struma coll.) wurden die Gerinnungszeiten verlängert, die übrigen Gerinnungsfaktoren atypisch beeinflusst, Valenz und Zugfestigkeit bald erhöht, bald erniedrigt.

Prüfung des Jods (Tab. 4).

In vitro ergab sich keine Beeinflussung der Gerinnungskomponenten.

Im klinischen Versuch war keine Beeinflussung nachweisbar. Eine leichte unbedeutende Verlängerung der Gerinnungszeiten kann nicht berücksichtigt werden, da die Ausschläge zu niedrig sind.

Prüfung des Jodkali (Tab. 5.)

In vitro keine Beeinflussung der Gerinnung.

Bei einem Fall von Schwachsinn mit Struma calcarea und bei einer Kretine wurde bei Fütterung per os die Gerinnung nicht typisch beeinflusst. Auch die subcutane Injektion beeinflusst die Gerinnung nicht.

Prüfung des Lipojodins (Tab. 6).

Eine Tablette = 0,123 g. Jod.

In vitro keine Beeinflussung der Gerinnung.

Beim klinischen Versuch fanden wir bei kurz dauernder Behandlung eine Verlängerung der Gerinnungszeiten und eine Erniedrigung der Valenzen, eine Erhöhung der Zugfestigkeiten an Kretinen geprüft. Bei länger dauernder Behandlung (4 Wochen) wurde in einem Falle die Gerinnungszeit verlängert, in einem andern verkürzt, bei gleichbleibender resp. erhöhter Valenz, Beeinflussung der Zugfestigkeiten wechselnd.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchung in vitro zeigt, dass die Thyreoideapräparate sowohl jod- und eiweissfreie als jod- und eiweisshaltige die Gerinnungskomponenten nicht beeinflussen.

Jod- und seine organischen und anorganischen Verbindungen (Lipojodin, Jodkali) zeigen das gleiche Verhalten.

2. Aus den Tierversuchen geht hervor, dass weder jodfreies (F 200) noch jodhaltiges (Thyreoidin) Thyreoideaextrakt die Gerinnung beeinflusst. Einzig beim thyreoiektomierten Hund wurde die Gerinnungszeit durch Thyreoidin verlängert.

3. Jod- und eiweissfreies (F 200) und jod- und eiweisshaltiges (Thyreoidin) Thyreoideaextrakt beeinflussten, per os zugeführt, die Gerinnungskomponenten in atypischer Weise, nach länger dauernder Behandlung mit Thyreoidin wurden die Gerinnungszeiten verlängert, die Valenz jedoch erhöht. Thyrakrin verlängerte die Gerinnungszeit, die anderen Gerinnungsfaktoren blieben unbeeinflusst.

4. Jod und Jodkali per os gegeben beeinflussen die Gerinnung nicht, Jodkali auch subkutan gegeben nicht. Lipojodin verlängert die Gerinnungszeit, erniedrigt die Valenz, lange Zeit hindurch gegeben wirkt es atypisch.

Es ist nicht gelungen, einen typischen Einfluss der Thyreoideaextrakte auf die Gerinnung festzustellen, weder direkt in vitro zu Blut gegeben, noch in vivo per os und durch den Verdauungstraktus

aufgenommen. (Dass diese Präparate per os gegeben eine deutliche Wirkung auf den Stoffwechsel und auf gewisse somatische Verhältnisse ausüben trotz ihrer Spaltung durch Verdauung, wissen wir zur Genüge aus den zahllosen Versuchen und aus den Resultaten der therapeutischen Anwendung. Ihre wirksamen Stoffe müssen daher notgedrungen in den Kreislauf gelangen).

Zu Blut in vitro gegeben fanden wir bei allen Präparaten nicht die geringste Wirkung. Auch das Jod und seine Derivate haben keinen direkten Einfluss auf die Gerinnung. Daraus geht hervor:

1. Die Wirkungen der per os eingenommenen Thyreoideaextrakte, sowohl die wechselnden, atypischen, als auch die gerinnungserniedrigenden wie z. B. nach länger dauernder Thyreodinfütterung, beim Thyrakrin (kurz gegeben), sind nicht durch den Gehalt des Blutes an diesen Substanzen oder deren Derivate bedingt.

2. Da das Jod die Gerinnungskomponenten direkt nicht beeinflusst, spielt der Jodgehalt der Thyreoideaextrakte für die direkte Beeinflussung der Gerinnungskomponenten keine Rolle.

Die gerinnungserniedrigende Wirkung des Lipojodins (kurz gegeben) ist auch nicht auf eine direkte Einwirkung des Jodgehaltes zurückzuführen.

Lassen sich die erwähnten bei einem Teil der klinischen Versuche nachgewiesenen gerinnungserniedrigenden Einwirkungen des Thyreoidins, Thyrakrins und Lipojodins etwa dadurch erklären, dass sie nicht direkt auf die Gerinnung selbst einwirken, sondern auf die Schilddrüse und sie zu vermehrter Abgabe von Schilddrüsensekret an das Blut stimulieren und dass die Einwirkung auf die Gerinnung indirekt durch die vermehrte Abgabe von Schilddrüsensekreten geschehe?

Es ist nicht anzunehmen, dass das frisch von der Schilddrüse an das Blut abgegebene Sekret sich in Bezug auf die Gerinnung anders verhalte als die Thyreoideaextrakte zu Blut in vitro gegeben, da in diesen Schilddrüsenextrakten doch auch Schilddrüsensekret enthalten sein muss, welches samt den Extrakten auch zur Untersuchung gelangt. Es müsste denn angenommen werden, dass das Schilddrüsensekret in Bezug auf die Gerinnungsbeeinflussung mit der Zeit an Wirksamkeit verliere und demnach nur in frischem Zustande wirksam sei. Diese Annahme scheint mir nicht stichhaltig zu sein, da es unwahrscheinlich ist, dass das Sekret in den Extrakten in Bezug auf seine thyreogene Wirkung wirksam bleiben

und nur seine gerinnungsbeeinflussende verlieren sollte, insofern als eine solche angenomen würde.

Wie ist nun die gerinnungserniedrigende Wirkung des Thyreoidins, länger gegeben, diejenigen des Thyrakrins und des Lipojodins zu erklären, wenn bewiesen worden ist, dass eine direkte Einwirkung auf die Gerinnungskomponenten ausgeschlossen sei, und zwar sowohl durch die thyreogenen Substanzen als auch durch den Jodgehalt der Präparate und auch eine indirekte durch Mobilisation von Schilddrüsensekret abzulehnen ist?

Da durch unsere Versuche bewiesen worden ist, dass eine direkte Beeinflussung der Gerinnung durch Schilddrüsensubstanzen resp. Schilddrüsensekrete nicht angenommen werden kann, müssen wir hier notgedrungen andere Faktoren zur Erklärung dieser Verhältnisse heranziehen und zwar die Gerinnungslehre selbst.

Wir wissen, dass die Gerinnung einer Blutart abhängig sein kann:

1. Vom Gehalt des Blutes an einer gerinnungserregenden oder gerinnungshemmenden Substanz und

2. Von der Konzentration des Blutes an organischen oder anorganischen Substanzen.

Ein Blut welches eine gerinnungserregende Substanz enthält, z. B. Gewebssaft (Thrombokinase), Calciumsalze etc. hat erhöhte Gerinungswerte, während bei Gehalt an einer gerinnungserniedrigenden Substanz, wie z. B. Natriumoxalat, Magnesiumsulfat, Hirudin, Gallensäuren etc. niedrige Gerinnungswerte gefunden werden.

Injiert man eine hypertonische Kochsalzlösung nach van der Velde oder lässt man grössere Mengen Kochsalz einnehmen, dann stellt sich eine Gerinnungsbeschleunigung ein infolge Auslaugung von Thrombokinase aus den Geweben ins Blut.

Nun ist es bekannt, und unzählige Untersuchungen bestätigen dies, dass das Myxoedem und der endemische Kretinismus eine ausgesprochene Trägheit des Stoffwechsels besitzen, die zu ausgesprochenen Retentionen von Stoffwechselprodukten führt:

Der Stickstoffwechsel ist herabgesetzt, ebenso der Kohlenhydratstoffwechsel, der Salzumsatz ist vermindert. Von vielen Autoren wird eine Phosphorretention angenommen. Es besteht daher eine Anreicherung an Stoffwechselsubstanzen in den Geweben und im Blute. Die erhöhte Konzentration dieser Stoffwechselprodukte im Blutplasma allein genügt, um die erhöhten Gerinnungswerte zu

erklären (endemischer Kretinismus), ohne dass man notgedrungen die Retention von gerinnungserregenden Substanzen im Blute annimmt.

Eine weitere feststehende Tatsache ist die, dass die Fütterung von Myxoedemen und von endemischen Kretinen mit Thyreoideaextrakten den trägen Stoffwechsel steigert und ihn der Norm nähert. Der Eiweissumsatz wird erhöht, der Fettzerfall geht damit parallel, der Stoffwechsel wird ebenfalls erhöht, sowie der Kalkstoffwechsel nach Pern und die Phosphorausscheidung nach Scholz, dabei steigt die Diurese.

Durch die Schilddrüsenfütterung wird daher die Ausscheidung einer grossen Menge aufgestapelter Stoffwechselprodukte und Salze bewirkt und somit die Konzentration des Blutes an diesen Substanzen herabgesetzt.

Hand in Hand mit der ausscheidungsbefördernden Wirkung der Thyreoideaextrakte und der Eliminierung der gerinnungserregenden Faktoren geht das Verhalten der Gerinnungskomponenten: Die Gerinnung des Blutes nähert sich der Norm. Darauf beruht die indirekte Wirkung gewisser Thyreoideaextrakte auf die Gerinnung solcher Zustände: Dem Sinken des Gehaltes der Stoffwechselprodukte im Blute geht ein Sinken der Gerinnungswerte parallel.

Behandeln wir einen Strumösen mit Thyreoideaextrakten oder mit Jod und seinen organischen (Lipojodin) und anorganischen Derivaten (Jodkali), dann kann es vorkommen, dass bei Ueberdosierung oder bei zu lang andauernder Behandlung sich die bekannten Symptome des Jodismus einstellen. Es kann sich schliesslich das Bild des Jodbasedows entwickeln.

Hand in Hand damit geht ein Sinken der Gerinnungswerte parallel, wie wir dies beim Basedow nachgewiesen haben. Durch die Einwirkung dieser Präparate hat sich der Stoffwechsel verstärkt, es ist zu erhöhten Ausscheidungen von Stoffwechselprodukten gekommen, ihre Konzentration im Blute hat abgenommen und es gelangen Phosphor, Calcium etc., d. h. gerinnungserregende Substanzen, zur Ausscheidung: Die Gerinnungswerte sinken.

Die Wirkung von Schilddrüsenextrakten, von Jod und seinen Verbindungen auf die Gerinnung beruht daher nicht auf einer direkten Wirkung auf das Blut, sondern auf einer indirekten stoff-

wechselbefördernden, die zu vermehrter Ausscheidung von Stoffwechselprodukten führt, und ihre Konzentration im Blute herabsetzt und auch gerinnungserregende Substanzen aus dem Blutplasma eliminiert:

Hand in Hand damit geht ein Sinken der Gerinnungswerte.

Hier drängt sich uns unwillkürlich die Frage auf:

Muss eine spezifische Jodwirkung auf die Struma unter diesen Umständen angenommen werden? Könnte die strumaverkleinernde oder -verhindernde Jodwirkung nicht auf einer einfachen Stoffwechselwirkung beruhen mit vermehrter Ausscheidung von Stoffwechselprodukten? Handelt es sich dabei nicht etwa nur um einen lebhafteren Stoffwechsel, der sich auch bei den Ausscheidungsverhältnissen der Schilddrüse geltend macht im Sinne einer Stimulierung zu vermehrter Abgabe von Sekret und der Verhinderung an seiner Anreicherung?

Das Verhalten des Stoffwechsels gibt uns auch die Möglichkeit, die Gerinnungsbefunde der verschiedenen Zustände veränderter Schilddrüsentätigkeit zu erklären:

Beim Myxödem und namentlich beim endemischen Kretinismus:

Träger Stoffwechsel mit Retention und Anreicherung von Stoffwechselprodukten: Erhöhte Gerinnungswerte. Der Befund von Verkalkungen der Struma in weitaus der Mehrzahl der untersuchten endemischen Kretinen zeigt uns an, dass es hier auch zu Kalkretentionen gekommen sein muss, die auch geeignet sind, die Gerinnungswerte zu erhöhen.

Beim Basedow: erhöhter Stoffwechsel mit vermehrter Ausscheidung von Stoffwechselprodukten: Erniedrigte Gerinnungswerte.

Bei der Struma mit hypothyreotischen Symptomen: Träger Stoffwechsel mit Neigung zu erhöhten Gerinnungswerten. Bei der Struma mit hyperthyreotischen Symptomen: Erhöhter Stoffwechsel mit Neigung zu erniedrigten Gerinnungswerten.

Bei der Struma mit anscheinend normalen somatischen Verhältnissen schliessen wir aus der Tendenz zu erniedrigten Werten indirekt auf eine Neigung zu erhöhtem Stoffwechsel.

Normaltabelle.

	Gerinnungszeit (in Minuten ausgedrückt)	*Gerinnungsvalenz* (in Konzentrationsgraden der MgS04-Lösungen ausgedrückt) V v	*Zugfestigkeit* (Zerreissungsgewicht des weissen Thrombus in g ausgedrückt)	*Retraktilität* (Entfernung des oberen Randes des retrahierten roten Thrombus zum Flüssigkeitsspiegel, in mm ausgedrückt)
Normale Werte	25—32'	V 1—2 v bis 4,5	250—350 g	6—8 mm

Struma mit anscheinend normalem somatischen Verhalten.)*

44'	1	2	200	7	31'	2	3	215	
43'	1,75	4	280	9	30'	0,5	2,5	530	9
42'	1,5	2,5	250	6	27'	1,3	4	350	3
41'	2	3,5	150	6	27'	3	4	300	6
40'	1,5	3	350	12	27'	1,75	2,5		10
39'	1,5	3,5	175	8	26'	2	3	260	8
38'	1,75	3,5	350	4	26'	1	2	270	
37'	1	2	100	6	26'	1,75	2,5	135	8
37'	1,5	2,5	390	8	26'	1,3	3,5	200	6
36'	1	2	250	1	25'	1	2,5	270	5
35'	2,5	4	235	9	25'	1,5	3	225	7
35'	1	1,5	180	7	25'	1,5	2,5	350	5
35'	1	2,5	100	4	18'	1	4,5	135	6
34'	1	1,5	100	1	18'	2	2,5	190	6
34'	0,5	2	100	7	14'	1,5	2,5	260	7
33'	0,5	1,5	230	3					

Zusammenstellung: Untersucht 31 Fälle.

Ger.-Zeit: Ueber 40' 5 Fälle } = 16 Fälle
„ 32' 11 „ }

Zwischen 25'—32' 12 Fälle
Unter 25' 3 „

Gerinnungsvalenz: im Ganzen normale Werte mit Tendenz zur Erniedrigung.

Zugfestigkeit 250--350 = 16 Fälle — normal
Unter 250 = 13 „ — erniedrigt
Ueber 350 = 1 Fall — vermehrt

Struma mit Symptomen von Hypothyreoidismus.

41'	1	1,5	370	
32'	1	5	520	
31'	1,5	4	237	
21'	1,5	6	257	
15'	1	1,5	270	(Kretinenhaft)

Zusammenstellung: Ger.-Zeit = atypisch.
Ger.-Valenz: Neigung zur Erhöhung.
Zugfestigkeit: Neigung zur Erhöhung.

*) Bei sämtlichen Tabellen ist die Reihenfolge der Normaltabelle eingehalten: von links nach rechts gelesen bedeuten die Zahlen: Gerinnungszeit ('), Gerinnungsvalenz (V, v), Zugfestigkeit (g) und Retraktilität (mm).

40'	2	3	400	1
40'	0,5	2,5	131	
36'	1	4,5	173	
31'	2	3	55	(?)
30'	1,2	2	140	
29'	1	2,5	430	10
28'	2	3	250	10
28'	1,0	2	250	7
26'	0,5	2,5	115	
25'	1,5	2,5	280	8
24'	1,5	2	250	6

Zusammenstellung: Gerinnungszeiten mit 1 Ausnahme (24'), über 25' = normal, bei einem Drittel verlängert (über 32').

Gerinnungsvalenz: Tendenz zur Erniedrigung.
Zugfestigkeit: Tendenz zur Erniedrigung.

Basedow (20 Fälle).

48'	1	1,5	120	6	30'	0,5	4	250	6
46'	1,5	2	350		29'	1,0	3,0	100	4
45'	1,0	1,5		6	27'	1,5		380	3
44'	1	2	150	4	23'	1,5	1,5	180	
41'	0,5	2	125	10	23'	1,0	2,5	75	6
40'	1,5	3	150	4	23'	1,5	3,5	250	3
38'	1,5	4	325	7	16'	0,5	1	246	5
38'	1	2	200	4	16'	1,0	6	150	6
35'	1,5	2	225	7	15'	1,5	3,5	175	8
32'	1	2	175	4	11'	0,5	1,5	275	5

Gerinnungszeit über 40' bei 6 Fällen } — 10 Fälle — verlängert
„ 32' „ 4 „ }
25—32' „ 3 „ — 3 „ — normal
unter 25' „ 7 „ — 7 „ — verkürzt

In der Mehrzahl verlängerte Gerinnungszeiten, viele Fälle mit verkürzter Gerinnungszeit.

Gerinnungsvalenz: Tendenz zur Erniedrigung.

Zugfestigkeit 250—350 bei 6 Fällen — normal
unter 250 „ 12 „ — erniedrigt
über 350 „ 1 Fall — erhöht

Zwei Drittel der Fälle haben erniedrigte Zugfestigkeiten, ein Drittel normal.

Myxödem.

35'	1	2	100	4
33'	1	1,5	300	6
14'	1,5	3	410	6
16'	3,5	4,5	300	5

Zusammenstellung: Gerinnungszeiten z. T. verlängert, z. T. verkürzt.
Gerinnungsvalenzen: Normal.
Zugfestigkeiten: Tendenz zur Erhöhung.

Endemischer Kretinismus.

(Untersucht 32 Fälle.)

					Struma calcarea						Struma calcarea
7'	1,5	8	360	6	+	21'	1,5	4	250	9	+
14'	5	6	165	6	+	15'	2	8	190	6	+
16'	5	6	213	7	+	9'	4,5	8	180	9	+
16'	3	6	160	4	+	17'	3	7	317	7	+
14'	1,5	7	300	7	+	11'	2,5	7	230	7	+
9'	1	12	155	4	+	9'	1	6	170	4	+
11'	5	5	242	6	+	11'	1,5	3,5	150	5	+
12'	1,5	7	130	6	+	15'	2,5	7	90	4	+
12'	1,5	8	280	6	+	12'	3	8	355	4	+
10'	3	7	387	8	+	7'	8	10	257	6	+
11'	1,5	12	160	5	+	24'	2,5	4,5	315	7	ungewiss
20'	3,5	8	267	3	+	22'	5	6	265	6	„
14'	2	9	500	7	+	19'	2	3,5	410	6	„
18'	1,5	3,5	85	8	+	17'	1,5	10	140	5	„
16'	1	5	239	7	+	13'	8	8	225	6	„
16'	3,5	7	115	4	+	9'	2,5	7	163	6	„

Zusammenstellung: Die Gerinnungszeiten sind bei allen Fällen ausnahmslos verkürzt: 7—24'.

Die Gerinnungsvalenzen sind stark erhöht:
V 1,5—8 v 3,5—12

Die Zugfestigkeitswerte sind meistens erniedrigt, bei ungefähr einem Drittel der Fälle normal, bei 6 Fällen erhöht.

Bei 26 Fällen Verkalkungen in der Struma, bei 6 Fällen Verkalkungen nicht sicher nachgewiesen, die Gerinnungszeit hat hier Tendenz zur Verlängerung im Gegensatz zu den Fällen mit Verkalkung.

TABELLE 1.

F. 200 jod- und eiweissfreies Thyreoideaextrakt (flüssig).
0,5 ccm = 1,5 g frische Drüse.

Untersuchung in vitro.

	Na Cl. 27'	F 200 27'	F 200 Na Cl. z. gl. T. 27'

Untersuchung in vivo.

Tierexperiment:						I.
vor	20'	1,5	4	156	1	Dosieruug: 0,5 ccm pro kg Körpergewicht
nach	20'	2	5	32	2	
						II.
vor	20'	2,5	6	49		Dosierung idem.
nach	18,5'	2,5	5	42		

Klinischer Versuch.

Struma Coll. Hypothyr.:						
vor	21'	1,5	6	57		Dosierung 1,5 ccm täglich 14 Tage
nach	17'	1	6	100		
Struma calcarea Hypothyr.:						
vor	31'	1,5	4	273		Dosierung 2,0 ccm täglich 7 Tage
nach	17'	1	4	223		
Endem. Kretin.:						
vor	23'	1,5	2,5	322		Dosierung 13,0 ccm täglich 8 Tage
nach	19'	1,5	4	130		
Normal:						
vor	28'	1	1,5	430	8	Dosierung 8,5 ccm täglich 8 Tage
nach	30'	0,5	3	215	8	
Normal:						
vor	23'	1	3	330		Dosierung 7,4 ccm täglich 8 Tage
nach	14'	1	12	360		

TABELLE 2.

Thyreoidin Bourrougs Wellcome.
1 Tabl. (5 grains) = 0,324 g frische Drüse
0,00279 g Jod.

Untersuchung in vitro.

Na Cl.	Thyreoidin
25'	25'
19'	16'
19'	24'
11'	11'
1,5 9 80 12	1,0 7 80 11

Untersuchung in vivo.

Tierexperiment:

I.

vor	20'	1,5	4	156	Dosierung 80 Tabletten täglich = 1,62 Drüse pro kg Körpergewicht 10 Tage
nach	18'	2	5	122	

II.

vor	12'	3	6	58	Dosierung 14 Tabletten täglich = 0,336 g Drüse pro kg Körpergewicht 28 Tage
nach	21'	2,5	6	65	

Klinischer Versuch.

Myxödem:						
vor	38'	1	4	310		
nach	31'	1	5	182		3 Tabl. täglich 8 Tage
nach	27'	1	6	294		6 „ „ 8 „
Kretinismus:						
vor	23'	1,5	2,5	322		
nach	19'	1,5	3	530		3 Tabl. täglich 12 Tage
nach	26'	1	2,5	320		6 „ „ 12 „
Normal:						
vor	28'	1	1,5	430		
nach	8'	1	3	97		6 Tabl. täglich 8 Tage
Normal:						
vor	23'	1	3	330	3	
nach	12'	1	9	485	7	5 Tabl. täglich 8 Tage
	Vierwöchentliche Behandlung: 3 Tabl. täglich					
Endem. Kretin.:						
vor	14'	2	9	500	7	
nach	16'	2	3,5	510	6	
Endem. Kretin.:						
vor	9'	1	12	155	4	
nach	14'	3,5	6	280	7	
Myxödem:						
vor	14'	1,5	3	410	6	
nach	27'	1,5	2,5		10	

TABELLE 3.

Thyreoglobulin Oswald (Thyrakrin)
1 Tabl. = 0,0015 g Jod.

Untersuchung in vitro.

Na Cl.			Thyrakrin		
24‘			24‘		
9‘			9‘		
19‘			16‘		
11‘			11‘		
0,5	7	250	0,5	6	360

Klinischer Versuch.

Struma coll. (schwachsinnig):						
vor	7‘	1,5	7	180	5	
nach	22‘	1,5	2,5	280	8	3 Tabl. täglich 8 Tage
Struma coll. (Kretine):						
vor	15‘	0,5	2	270	9	
nach	23‘	1	2	130	5	3 Tabl. täglich 8 Tage

TABELLE 4.

Jod, resp. Tinctura Jodi.

Untersuchung in vitro.

Na Cl.				Jodlösung (Na Cl.)			
21‘				21‘			
18‘				18‘			
28‘				28‘			
37‘				28‘			
0,5	3	240	6	0	3,5	230	7
3	6	500	11	2,5	7	150	12

Klinischer Versuch.

		Jodtinctur per os.				
Myxödem:						
vor	16‘	3,5	4,5	300	5	
nach	19‘	1,5	4,5	470	6	3 mal tägl. 5 Tropfen 8 Tage
nach	19‘	2	5			3 mal tägl. 5 Tropfen 10 Tage

TABELLE 5.

Jodkalilösung, 2,5 %ig.

Untersuchung in vitro.

Na Cl.			Jodkalilösung			
40‘			40‘			
			0,5	2	410	12

Klinischer Versuch.

Struma coll. z. T. calcarea (schwachsinnig):						
vor	14‘	1,5	9	150	8	
nach	5‘	2,5	4	420	7	0,5 g JK täglich 8 Tage
Struma coll. Kretine:						
vor	15‘	2,5	6	140	8	
nach	22‘	0,5	5	200	8	0,5 g JK täglich 8 Tage
Struma adolesc. Rekonvaleszent nach Appendektomie:						
vor	41‘	1	3	200	7	
nach	42‘	1,5	3	120	7	0,5 ccm 2,5 %ige Lösung
Struma coll. Kretine:						subcut 8 Tage
vor	12‘	0	6	430	8	
nach	12‘	1,5	6	470	6	Dosierung idem.

TABELLE 6.

Lipojodin, 1 Tabl. = 0,123 g Jod.

Untersuchung in vitro.

Na Cl.				Lipojodin			
27‘				27‘			
19‘				19‘			
24‘				20‘			
6,				6‘			
1,5	8	120	10	1,5	7	180	9

Klinischer Versuch.

Dosierung: 3 Tabl. täglich à 0,3 g.

Struma coll. z. T. calcarea (schwachsinnig):						
vor	12‘	1,5	8	230	7	
nach	26‘	1	3	320	6	8 Tage lang
Kretin.:						
vor	15‘	2,5	5	95	4	
nach	19‘	1,5	4	290	7	14 Tage lang
Kretin.:						
vor	9‘	2,5	7	165	6	
nach	18‘	2,5	3,5	240	6	14 Tage lang
Kretin.:						
vor	11‘	1,5	3,5	150	5	
nach	19‘	2	3,5	150	7	4 Wochen lang
Kretine:						
vor	13‘	8		225	8	
nach	11‘	10		80	7	4 Wochen lang

Bemerkungen

zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse

von Prof. F. Blum, wissenschaftlicher Leiter des biologischen Instituts, Forschungsinstitut zu Frankfurt a/M.

Als ein Ketzer erscheine ich vor Ihrem durchaus auf den Gedanken einer inneren Sekretion der Schilddrüse eingestellten Forum mit meiner schon vor Jahrzehnten ausgesprochenen Lehre, von deren Richtigkeit ich heute wie ehedem überzeugt bin, dass die Schilddrüse nicht als sekretorisches Organ, sondern als Filter wirkt, das schädigende Stoffe aus dem Kreislauf herausgreift und intraglandulär entgiftet.

Wenn gemäss manchen Veröffentlichungen der letzten Jahre ein Jodgehalt des Blutes nachgewiesen worden ist, so berechtigt ein solcher Befund keineswegs, daraus die Abgabe eines Jodhormons aus der Schilddrüse zu erschliessen. Vermag doch jenes Jod im Blut aus drei verschiedenen Quellen zu entspringen. Zunächst kann es der Nahrung entstammen; ja, bei dem ubiquitären Vorkommen von Jod in der Natur ist ein Teil des Jods bestimmt als «alimentäres Jod» anzusehen. Jahreszeitliche Schwankungen des Jodgehalts des Blutes, wenn sie sich mit einwandfreien Methoden bewahrheiten sollten, sind unschwer aus solchem Jod zu erklären. Einen zweiten Anteil liefern die Gewebsdepots an das Blut ab. Von alimentär oder medikamentös zugeführtem Jod hält der Körper auch ausserhalb der Schilddrüse für einen gewissen Zeitraum nicht unbeträchtliche Mengen zurück und gibt sie erst allmählich wieder ab. Mein Mitarbeiter Grützner und ich [1]), wir konnten zeigen, dass eingegebenes Jod nach 12 und nach 20 Tagen noch nicht völlig ausgeschieden war. Bei der Durchlässigkeit der Nieren für das Halogen und bei dem stets geringen Jodgehalt des Blutes musste, nachdem jede neue Zufuhr ausge-

[1]) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 91, S. 460 f, 1914 in «Studien zur Physiologie der Schilddrüse; V. Mitteilung. Kommt Jod im Blut vor?»

schlossen war, das Jod in der Zwischenzeit in dem Körper selbst aufgespeichert gewesen sein. Von hier fliesst es ohne besondere Umsetzungen durchgemacht zu haben, langsam wieder ab. Aus «Gewebsjod»-Beständen kann hiernach das Blutjod ebenfalls herrühren. Erst wenn man diese beiden Zuströme ausgeschlossen hat, darf man einen Jodgehalt des Blutes auf Schilddrüsenursprung zurückführen. Nur in unseren Untersuchungen (Blum,[2]) Blum-Grützner[3]) ist die Ausschaltung der beiden geschilderten Jodarten versucht worden. Schon deshalb entbehren die Blutjodbefunde anderer Untersucher der Beweiskraft für eine thyreoïdale Sekretion eines jodhaltigen Hormons. Wir selbst aber fanden bei unseren genügend lange jodfrei ernährten oder hungernden Versuchstieren das Blut stets jodfrei, während die Schilddrüsen jodhaltig geblieben waren. Hinzukommt, dass die positiven Jodbefunde, auf die die Autoren der letzten Jahre ihre Angaben gründeten, zum grossen Teil mit einer kolorimetrischen Methode des Nachweises (v. Fellenberg) erhoben waren, die bei den kleinen nach Abzug von alimentärem und Gewebsjod noch in Betracht kommenden Mengen nicht von einwandfreier Verlässlichkeit sind. Ich habe in der der Kropfkonferenz gewidmeten Nummer der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift[4]) auf Irrtümer hingewiesen, die bei der Kolorimetrie unterlaufen können und möchte hier noch anführen, dass unter idealsten Versuchsbedingungen, bei reinen Jodlösungen in 0,1 bis 0,3 ccm Chloroform die Erkennungsgrenze für eine Abweichung der Farbe gegenüber dem reinen Chloroform bei 0,2 Millionstelgramm (gelegentlich selbst bei 0,1 Millionstelgramm) liegt. Für die charakteristische Rosafärbung des Jods aber rückt sie auf mindestens 0,4 Millionstelgramm in die Höhe. Das sind Zahlen, die zunächst günstig erscheinen; aber von den letzten 6 farben- und titrimetrisch-geschulten Untersuchern bezeichneten 2 einige völlig jodfreie Röhrchen mit 0,1 und 0,2 ccm Chloroform unter etwas destilliertem Wasser als sich von den Vergleichsröhrchen ohne Jod färberisch unterscheidend. Ein solches Resultat verbietet natürlich, jede Veränderung der Färbung schon als Jod auszudeuten; vielmehr wird man sich stets an die Rosafärbung als Jodanzeichen halten müssen. Die Unterscheidungsmöglichkeit verschlechtert sich aber nochmals beträchtlich, wenn man anstelle von reinem Wasser das extrahierende Chloro-

[2]) Blum. «Zur Chemie der Jodsubstanz der Schilddrüse». Pflügers Archiv für die ges. Physiologie, Bd. 77. 1899, S. 101 f.

[3]) l. c.

[4]) Nr. 34. 57. Jahrgang. 1927, S. 808 f.

form mit einer nach v. Fellenberg gewonnenen Schmelzlösung des Blutes überschichtet. Konstatiert sei, dass v. Fellenberg selbst das Blut als ein für seine Methode nicht recht geeignetes Objekt bezeichnet.[5]) Gegenüber dieser Vorsicht des Autors selbst und in Anbetracht der nachgewiesenen Erkennungsgrenzen, sowie nach den bei erprobten Untersuchern vorgekommenen Irrtümern erscheinen die Lobeserhebungen der Methode (u. a. Scharrer[6]) mindestens für den vorliegenden Zweck recht abwegig. Zur Entscheidung der schwierigen Frage des Blutjods wird man stets nur eine völlig einwandfreie Methode des Nachweises heranziehen dürfen. Die Kolorimetrie aber ist zu viel subjektiven Eindrücken unterworfen, als dass sie hierfür in Betracht käme. Ich bemerke übrigens, dass bei unseren Versuchstieren, solange wir vergleichende Proben mit der v. Fellenberg-Methode anstellten, wir auch mit ihr wiederholt kein Jod im Blut vorfanden. Die von uns verwendete Methode ist diejenige von Blum-Grützner,[7]) deren Verlässlichkeit in Bezug auf die Frage «Jod oder nicht Jod?» einwandfrei ist. Ihre untere Erkenntnisgrenze liegt bei vorsichtigster Einengung der Schmelzlösung (ev. im Vacuum und besonders wichtig nach Abstumpfung der Säure!) ungefähr bei 4 Millionstel%. — Rechnet man sich aus, was schon 0,4 Millionstelgramm Jod — jene obengenannte ideale Grenzzahl der Kolorimetrie — an kreisendem Jod bedeutet, so entspricht sie, weil aus 10 ccm Blut gewonnen, einem Jodgehalt von 4 Millionstel%. Dies aber beträgt für die gesamte Blutmenge als Schilddrüsenjod angesetzt und auf einen erwachsenen Menschen mit 5 Liter Blut bezogen schon 200 Millionstelgramm Jod oder, in Thyroxin mit 65% Jod ausgedrückt, 0,31 mg Thyroxin. Einen solchen Jodspiegel dauernd aufrechtzuerhalten dürfte auch für eine normale Schilddrüse unmöglich sein. Müsste sie doch, um diese Aufgabe zu erfüllen, die Menge von 200 Millonstelgramm Jod sicherlich mindestens 3—4mal im Verlauf eines Tages abgeben. Die Jodaufnahme und -verarbeitung vollzieht sich aber, wie Blum und Grützner[8]) gezeigt haben, nur recht langsam, während die Zerlegung des Schild-

[5]) v. Fellenberg. Sonderausgabe aus «Ergebnisse der Physiologie» Bd. XXV, S. 193, 1926. «Ich habe speziell bei Blut mancherlei Variationen mit mehr oder weniger Pottasche, durch stärkeres oder schwächeres Erhitzen versucht, ohne zu ganz fehlerlosen Resultaten zu gelangen.»

[6]) Münch. Med. Wochenschr., Nr. 42, S. 1790.

[7]) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 85, S. 430, 1913. «Studien zur Physiologie der Schilddrüse», I. Mitteilung (und II) «Methoden der Jodbestimmung in organischen Substanzen», und III. Mitteilung, Bd. 91, S. 392, 1914 «Ergänzungen zur Jodbestimmungsmethode».

[8]) l. c. Bd. 91, S. 400, 1914. IV. Mitteilung «Schicksal des Jods in der Schilddrüse», und Bd. 110, S. 277, VII. Mitteilung «Jodumsetzungen im Organismus».

drüsenjodeiweisses durch die Leber und die Abgabe von Jod durch die Niere sich viel schneller abspielt. Die zwischengeschaltete Ablagerung von Jod im Gewebe könnte, ohne Nachschub von aussen, eine jodabgebende Schilddrüse auch nicht vor baldiger Jodverarmung schützen. Es ist also eine Jodhormonsekretion der Schilddrüse schon der quantitativen Verhältnisse halber auf dem Wege der chemischen Blutuntersuchung einstweilen nicht nachweisbar.

Ich habe versucht, an dem Zentrum der Jodumsetzung, an der Schilddrüse selbst, den Verbrauch der Jodsubstanz zu erkennen. Das Resultat war, dass trotz einer möglichst jodfreien Ernährung oder trotz Hungerns in sorgsam geschütztem Käfig während mehrerer — bis 5 — Wochen die zweite belassene Schilddrüse nicht oder nur ganz wenig jodärmer war, als die bei Versuchsbeginn herausgenommene erste Drüse.

Fasse ich alle Beobachtungen zusammen, so ergibt sich, dass im Blut der Nachweis eines normal vorkommenden Jodhormons nicht erbracht ist und dass der Dauerverbleib von Jodeiweiss in der Schilddrüse die Abgabe eines jodhaltigen Sekretes durch dieselbe in hohem Masse unwahrscheinlich macht.

Hinzukommen einige weitere, mit einer inneren Sekretion der Schilddrüse nicht vereinbare Erhebungen: Romeis[9]) hat im Jahre 1923 veröffentlicht, dass im Gundernatsch'schen Kaulquappenversuch die das Wachstum hemmende, die Metamorphose aber beschleunigende Wirkung von Thyroxin durch Zufügung von Blut aufgehoben wird. Wir hatten im Biologischen Institut um die gleiche Zeit ein ähnliches Resultat bei Verwendung von Hammelsschilddrüsensaft und Blut erzielt: Während der Saft allein dem Lebenswasser der Tiere zugefügt alsbald die chrakteristischen Veränderungen auslöste, vermochte artgleiches Blut und Serum oder hochwertiges Trockenblut (Haemokrinin) die Schädigung zu mildern und bei genügend grosser Dosis auszugleichen.

Einige Bilder mögen diese Angabe illustrieren (Seite 5).

Es kreisen also im normalen Blut beständig antithyreoidale Stoffe, die bestimmte Beeinflussungen durch die Schilddrüsenjodsubstanz zu paralysieren vermögen und zwar sind diese antithyreoidalen Schutzstoffe im Ueberschuss vorhanden. Rechnet man sich die zugesetzte Schilddrüsenmenge auf die Gesamtdrüse um, so wurde bei den Versuchen etwa der 20te bis 30te Teil des Schilddrüsenapparates eines Hammels zugesetzt. Zum Ausgleich aber war höchstens der 400te Teil der Gesamtblutjodmenge eines ausge-

[9]) Biochem. Zeitschrift, Bd. 141, S. 500.

15 Tage nach Versuchsbeginn (1923).

Fig. 1.

Ohne Zusatz | 0,1 ccm Schilddrüsensaft | 0,1 ccm Schilddrüsensaft + 0,5 ccm Serum

auf je 300 ccm Wasser täglich (+ 1 Fleischbröckchen).

14 Tage nach Versuchsbeginn (1925).

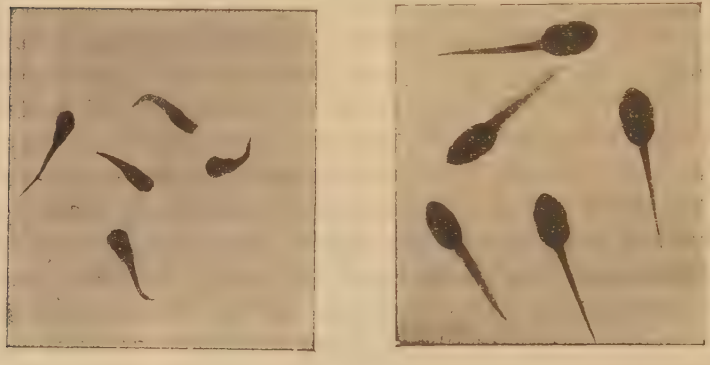


Fig. 2.

Täglich 0,1 ccm Schilddrüsenextrakt + 1 Fleischbröckchen | Täglich 0,1 ccm Schilddrüsenextrakt + 0,5 g Trockenblut (Haemokrinin)

auf je 300 ccm Wasser.

wachsenen Hammels notwendig. Der Blutspender besass also bei dieser allerdings nur groben Schätzung einen 15 bis 20fachen Ueberschuss von antithyreoidalen Kräften. Auf die Möglichkeit, diese Bluteigenschaft therapeutisch auszunutzen, werde ich nachher eingehen.

Gegen die Abgabe eines Jodhormons seitens der Schilddrüse an den Kreislauf spricht weiterhin die Wirkungslosigkeit des Normalblutes im Sauerstoffmangelversuch, wie solche durch die Unter-

suchungen der de Quervain'schen Klinik dargetan worden ist:[10]) Das Blut von Kropfträgern und besonders von Basedowkranken steigert das Sauerstoffbedürfnis der Ratte im Sinne der Anwesenheit von Schilddrüsenstoffen; das Normalblut bewirkt keine solche Veränderung. Zieht man ohne Voreingenommenheit hieraus einen Schluss, so kann dieser nur lauten: Die normale Schilddrüse hält ihre Jodsubstanze zurück; der erkrankten entgleitet sie. So erklärt sich auch der meist geringe Jodgehalt der Basedow-Struma.

Den Arbeiten der de Quervain'schen Klinik ist noch ein weiterer Hinweis auf die intraglanduläre Entgiftung als Funktion der Schilddrüse zu entnehmen: Durch Armvenenblut von Kretinen wurde in Umkehr zum Verhalten des Blutes von sonst normalen Kropfträgern eine Herabsetzung des Sauerstoffbedürfnisses der Ratte erzielt. Im Blute dieser an hochgradiger Verminderung der Schilddrüsentätigkeit leidenden Kranken kreist also ein die Intensität des Stoffwechsels herabsetzendes Agens, das bei gesunder Schildrüse sich nicht findet, weil es von dieser herausgegriffen und entgiftet wird.

Bei diesem Entgiftungsvorgang fällt dem Jod eine besondere Aufgabe zu: Die Schilddrüse als einziges Organ im Körper besitzt die Fähigkeit, Jod aus Jodalkali abzuspalten (Blum-Grützner[11]); sie entionisiert es und baut dabei den für sie charakteristischen Jodeiweisskörper auf. Diese jodabspaltende Kraft habe ich seit langem als «Jodase» bezeichnet. Mangelt sie der Schilddrüse, wie dies bei manchen schwer entarteten Kröpfen nachweisbar ist (Blum, Schweiz. Med. Wochenschr. l. c.), dann unterbleibt trotz Angebot die Anreicherung an Jodeiweiss. Eine Speicherung von Jodalkali aber findet in der Schilddrüse überhaupt nicht in einem gegenüber dem übrigen Körper gesteigerten Masse statt. Nur was sie von Jod in ihr Eiweiss einbaut, hält die normale Thyreoidea energisch und dauernd zurück. Dadurch gibt Menge und prozentischer Jodgehalt des Jod-

[10]) Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 39 (1926) «Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse». S. 415—675. — Gegenüber Mileta Branovacky (S. 604 f) möchte ich bemerken, dass meine letzte Veröffentlichung, in der ich Schilddrüse und Epithelkörperchen unter Führung der ersteren für Tetanie und Kachexie verantwortlich gemacht habe, aus dem Jahre 1906 stammt und dass seit jener Zeit mehrere spezielle Arbeiten und 2 Monographien vorliegen (die erste der letzteren aus Anfang 1925), in denen ich an der Hand ausgedehnter Studien die Epithelkörperchen durchaus in den Vordergrund gestellt habe. F. Blum «Studien über die Epithelkörperchen» etc. 1925. Verlag von Gustav Fischer, Jena). — Mein Standpunkt bezüglich der Wirkungsart der Schilddrüse hat sich allerdings nicht verändert.

[11]) l. c., Bd. 92, S. 360,1914. VI. Mitteilung «Jodspeicherung und Jodbindung im Organismus».

eiweisses der Schilddrüse ein Bild der Fähigkeit des Organs zur Jodumsetzung. Strumen, die zwar Jodeiweiss nicht mit der gleichen Zähigkeit zurückzuhalten vermögen wie die Normaldrüse, können aber doch recht reich an Jodeiweiss sein; besonders wenn sie längere Zeit ausgiebig mit Jodalkali versorgt worden sind. Sie haben mehr von dem spezifischen Eiweisskörper der Schilddrüse, der Muttersubstanz des späteren Jodeiweisses, in ihrem Innern angehäuft und, wofern sie noch Jodase besitzen, verarbeiten sie Jodalkali und Eiweiss zu ihrem charakteristischen Jodprotëid. Strumen enthalten dann allzumeist mehr Jod als gesunde Schilddrüsen; aber das Thyreoglobulin-Gemisch ist prozentisch geringer jodhaltig, weil es sich aus einem jodhaltigen und einem viel beträchtlicheren jodfreien Anteil zusammensetzt. Entzieht man der Drüse mit destilliertem Wasser[12]) die darin löslichen Proteide und trennt den jodhaltigen Anteil mittels Halbsättigung mit konzentrierter Ammonsulfatlösung ab, dann erhält man in dieser Fraktion das gesamte lösliche jodhaltige Proteid. Oswald hat es mit dem Namen «Thyreoglobulin» belegt, den ich hier beibehalte, obwohl er nicht vollberechtigt ist.[13]) Durch Jodalkalizufuhr vermehrt sich nach den Untersuchungen von Blum-Grützner[14]) und denjenigen von Strauss,[15]) sowohl die absolute Menge von Thyreoglobulin als sein prozentischer Jodgehalt.

Jodierungswerte, wie sie gesunde Schilddrüsen nach Jodzufuhr aufweisen, habe ich bei Strumen niemals gefunden; wohl aber kann gelegentlich eine Struma, die noch eine beträchtliche Jodabspaltungskraft besitzt, durch Jodfütterung recht ansehnliche Jodeiweissmengen aufstapeln mit einem Jodierungswert, der demjenigen einer nicht jodgefütterten Schilddrüse gleichkommt (Siehe Schw. Med. Wochenschr. l. c. S. 812, Tabelle III).

Ich lege also bei der Beurteilung der Jodumsetzung der Schilddrüse und des Kropfes ein grosses Gewicht auf die Feststellung der beiden Faktoren:

Gesamtgehalt an Thyreoglobulin und Prozentgehalt des Thyreoglobulins an Jod.

---

[12]) Das destillierte Wasser verdient bei der Extraktion den Vorzug, weil es das Serumglobulin ungelöst lässt, während das Thyreoglobulin darin löslich ist.

[13]) Schon die vorstehende Eigenschaft zeigt einen Unterschied gegenüber den Globulinen auf. Im übrigen, da es sich ja nur um eine orientierende Benennung, nicht um eine aufklärende Klassifizierung bei der uneinheitlichen Natur des Thyreoglobulins handeln kann, möge die Bezeichnung vorerst weiterbestehen.

[14]) l. c. Bd. 92, S. 380 f.

[15]) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 104 (1919), S. 133.

Die Art der Berechnung ist in meiner Arbeit in der Schw. Med. Wochenschr. wiedergegeben.

Es muss stets berücksichtigt werden, ob eine gesteigerte Jodzufuhr vorausgegangen ist. Will man die Fähigkeit zu Jodumsetzungen an einer später zu entfernenden Struma erproben, dann setzt man sie geeigneter Weise während einiger Zeit (z. B. zwei Wochen) vor der Operation mehrfach unter die Einwirkung von zuströmendem Jodalkali. 5 bis 6mal 0,1 g NaJ genügt. Der Einblick in die Lebenstätigkeit der Struma gewinnt dann durch die oben skizzierte Untersuchung an Klarheit.

An den mir von Herrn Kollegen Bircher (Aarau) zur Verfügung gestellten Kröpfen konnte ich auf diese Weise zwei Gruppen unterscheiden: Die eine Gruppe hatte nahezu völlig die Fähigkeit, Jod umzusetzen, eingebüsst — ihr Thyreoglobulin war äusserst jodarm trotz Jodangebots —; die andere besass noch in nachweisbarem Ausmass die jodabspaltende Kraft der gesunden Schilddrüse (Jodase). Unter den Kröpfen der zweiten Kategorie war aber bei einer Anzahl das Retentionsvermögen gegenüber dem intraglandulär bereiteten Jodeiweiss vermindert, sodass die Jodsubstanz vorzeitig entgleiten konnte, wie die klinischen Erscheinungen eines Jodbasedows lehrten. —

In früheren Untersuchungen habe ich festgestellt, dass die Thyreoglobulin-Fraktion der normalen Schilddrüse bei verschiedenen Tiergattungen, aber auch innerhalb der gleichen Art sich durchaus uneinheitlich in ihrem Jodgehalt verhält; dass aber, wenn man dies Gemisch von verschieden hoch jodierten Eiweisskörpern in vitro mit Jod sättigt, man zu Jodeiweisskörpern gelangt mit einem konstanten Jodgehalt. Das wiederum lässt erschliessen, dass das Thyreoglobulin aus einheitlicher Muttersubstanz entsteht, die von der Schilddrüse aufgestapelt wird und an der sich dann fortschreitend der Jodierungsprozess vollzieht. Hierin ist der Grund dafür zu erblicken, dass sich in der Thyreoglobulin-Fraktion neben noch unverändertem Ausgangsproteid solches mit eingebautem Jod vorfindet. In Studien zur Chemie der Jodeiweisskörper haben wir — Blum und Strauss[16]) — dargetan, dass das Thyreoglobulin maximal vier Atome Jod in Ringen festzubinden vermag und dass zwei hiervon in den Tyrosinanteil jenes Proteids eintreten. Ein solches jodgesättigtes Thyreoglobulin enthält 4,79% Jod (D-Jodierung). Das natürliche Thyreoglobulin mit seinem spärlichem Jodgehalt von 0 bis etwa 1% muss ein Gemisch von nicht-

[16]) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 112 (1920), S. 111—166 und Bd. 127 (1923) S. 199—207.

jodierter Ausgangssubstanz mit durch den Jodierungsprozess umgewandelten Produkten sein, die 2 oder 4 Atome Jod in sich aufgenommen haben. Kendall hatte um dieselbe Zeit aus dem Jodeiweiss der Schilddrüse mittels alkalischer Spaltung das Thyroxin als den jodhaltigen Komplex dargestellt und sprach die Verbindung als jodiertes Derivat des Tryptophans an. Zwischen unseren Ergebnissen und dieser Formel bestand eine nicht überbrückbare Divergenz. Durch die Aufklärung der Konstitution des Thyroxins als eines Dijodphenyldijodtyrosins durch Harington ist unsere Schlussfolgerung, dass das Jodeiweiss der Schilddrüse vier Kernjodatome enthalten müsse, wovon 2 dem Tyrosinanteil angehören, als richtig erwiesen.[17]) Das Thyroxin ist als die jodhaltige Ringgruppe des Schilddrüsenjodeiweisses aufzufassen. Dass es das Sekretionshormon der Thyreoidea darstellt, ist ebenso unbewiesen wie die innere Sekretion der Schilddrüse überhaupt. Selbst wenn das Thyroxin sämtliche Eigenschaften des Schilddrüseneiweisses bei der Einverleibung besitzt, ist dadurch ein Einblick in die Lebenstätigkeit der Schilddrüse nicht geschaffen. Wollen wir ihre Funktionen chemisch und physiologisch ergründen, dann müssen wir neben den Jodumsetzungen die Eigenschaften der spezifischen Eiweisskörper der Schilddrüse studieren, jenes Hauptanteils der Thyreoglobulin-Fraktion, dem jodiert nach unseren — Blum und Strauss — Forschungen die enorme Mindestmolekulargrösse von 10080 zukommt.[18])

Bei fast allen Strumen ist innerhalb des Thyreoglobulins das Mischungsverhältnis zwischen jodfreiem und jodhaltigem Anteil zu Ungunsten des letzteren verschoben. Man wird die Bedeutung dieser Anhäufung von jodfreiem spezifischem Eiweiss im Auge behalten müssen, wenn man die Störung in der Lebenstätigkeit der verschiedenen Kropfarten gegenüber der Norm erfassen will: Neben der Alteration des Jodhaushalts, wie sie in dem Verlust der jodabspaltenden Kraft oder in der Verminderung der Verschlusskraft der Thyreoidea (vermeintlicher «Hyperthyreoidismus»)[19]) ihren Ausdruck finden, muss man in Zukunft das Eiweiss des

[17]) Charles Robert Harington «Chemistry of Thyroxine», II Constitution and «Synthesis of Desjodo-Thyroxine» Biochemical Journal, Vol. XX, S. 300.

[18]) l. c. Bd. 112, S. 164.

[19]) Die Bezeichnung «Hyperthyreoidismus» und «Hyperfunktion» führt zu einer völlig unhaltbaren gedanklichen Einstellung. Der Jod-Basedow, bei dem eine strumös erkrankte Schilddrüse durch Jodzufuhr den Gesamtorganismus thyreotoxisch beeinflusst, kann doch wahrlich nicht als eine «Hyperfunktion» gedeutet werden; sondern nur als eine Insufficienz; und zwar ist hier bei erhaltener Jodase die zurückhaltende Kraft der Drüse gegenüber dem reichlich entstandenen Jodeiweiss ungenügend. Eine gesunde Schilddrüse führt auch bei erheblicher Jodkalizufuhr nicht zu solchen Krankheitserscheinungen.

Kolloids – um dieses handelt es sich im Wesentlichen bei dem sogenannten Thyreoglobulin — berücksichtigen, um eine etwaige Dysfunktion festzustellen. In der Bestimmung der Jodzahl des Thyreoglobulins besitzen wir einen Anhalt zur Erkennung der Unversehrtheit jenes eigenartigen Proteids. Während Serumglobulin bei der Jodierung 8,3% Jod (A-Zahl) resp. 6,64% (B-Zahl) aufzunehmen vermag; Serumalbumin 8,96% (A-Zahl) und 6,73% (B-Zahl); 6,7 bis 6,6% (C- und D-Zahl), tritt in das Thyreoglobulin der normalen Schilddrüse 6,14% Jod (A-Zahl), resp. 4,88% (B-Zahl) und 4,79% (D-Zahl) ein.

Aendert sich bei Strumen dies Verhalten? Meine Erhebungen sind namentlich in Bezug auf die verschiedenen Arten von Strumen noch nicht zahlreich genug, um ein abschliessendes Urteil abgeben zu können. Jegliche Mitarbeit zur Lösung dieser Frage würde ich begrüssen. Mit völliger Bestimmtheit könnte man sagen, dass nach dem Ausfall gewisser biologischer Untersuchungen Unterschiede vorhanden sein müssen — haben doch Fütterungsversuche mit Kretinenkropf an Kaulquappen vielfach trotz vorhandener Jodreste Unwirksamkeit gezeigt —, wenn man nicht den Einwand erheben könnte, dass die Gegenwart von Blut in dem entarteten, aber blutreichen Organ durch antithyreoidale Eigenschaften die Beeinflussung der Kaulquappenmetamorphose neutralisiert habe. Um ein klares chemisches und physiologisches Bild zu bekommen, muss man mit möglichst reinen unvermischten Substanzen experimentieren. Es ist deshalb notwendig, den Tierversuch nicht nur mit dem Gesamtkropf vorzunehmen, sondern auch mit dem isolierten Thyreoglobulin. Erst wenn dieses sich als unwirksam erweist und wenn es eine von dem Normalwert abweichende Jodzahl bei der Hochjodierung ergibt, kann man von einer Dysfunktion neben der Schädigung des Jodstoffwechsels sprechen.

Und nun zur Frage der Kropfprophylaxe! Dass bei dem geringfügigen Jodbedarf der normalen Schilddrüse irgendwo in der Natur ein Jodstoffmangel existiere, der aus sich heraus zur Kropfbildung Veranlassung gäbe, muss ich ablehnen. Neben meinen Darlegungen in der Konferenznummer der Schw. Med. Wochenschr. verweise ich auf meinen früheren Nachweis von jodreichen Schilddrüsen bei Hochwild, das in ausgesprochenen Kropfgegenden erlegt wurde.[20]) »Der Jodmangel beginnt mit der kropfigen Entartung; er bedingt sie aber nicht«.

Dass das Jod ein ausserordentlich wirksames Therapeuticum bei Schilddrüsenvergrösserung darstellt, dem wird von keiner Seite

[20]) Pflügers Archiv, Bd. 77 (1899), S. 100.

widersprochen. Sein Wirkungsmechanismus weist ihm sogar eine spezifische Stellung zu; denn, indem die Schilddrüse mittels Jod ihre entgiftende Tätigkeit zu steigern vermag, entlastet sie sich von den angehäuften schädigenden Stoffen. Es ist durchaus denkbar, dass von diesem Gesichtspunkt aus eine vorsichtige und überwachte Jodzufuhr gegen eine krankhafte Anschwellung der Thyreoidea schon frühzeitig, in gewissem Sinne vorbeugend, zu nützen vermag. Kommt es dennoch zu Erscheinungen von Jodbasedow — eine Gefahr, die mit fortschreitendem Leben und bei ungenügender Uberwachung sich steigert —, dann sei hier zur Remedur an die antithyreoidalen Eigenschaften des Normalblutes erinnert.

In wiederholten Fällen von jenem fälschlich als Hyperthyreoidismus bezeichneten thyreotoxischem Zusand nach Jodeingabe, vor allem aber bei schweren Erkrankungen an Morbus Basedowii habe ich mit meiner Schutzkost — fleischlose, milchreiche Ernährung mit Blutbeigabe, eventuell in Form von grossen Dosen Haemokrinin — ausserordentliche Erfolge erzielt.

Die Entstehung des Kropfes selbst in nordischen Ländern wird wohl kaum von der Störung des Gleichgewichts zwischen Schilddrüse und antithyreoidalen Blutkräften abhängen; die an Basedow gemahnenden Erscheinungen aber sind bestimmt dadurch mitbeeinflusst.

Gedanken über die Aetiologie jenes Kropfes, der so verheerend in Schweizer Tälern, in Oberbayern und in Steiermark haust, haben mich vorzeiten zu einem vergleichenden Hinweis veranlasst:[21]) «Ich bin geneigt anzunehmen, dass der endemische Kretinismus mit der Einwanderung bestimmter Mikroben in den menschlichen Darm in Zusammenhang steht. Wie die Weingährung nach Landstrichen verschieden abläuft, je nach den speziellen Eigentümlichkeiten der dort heimischen, morphologisch nahe verwandten Hefe-Rassen, so können auch die Umsetzungen im Darme durch die jeweiligen Besonderheiten der mit der Nahrung von aussen eingewanderten Darmbewohner beeinflusst sein. Fabrizieren diese ein der Thyreoidea schädliches oder von ihr nicht zu bewältigendes Gift, dann kommt es zur Degeneration der Drüse und alsdann zu Vergiftungen des Organismus durch Entero-Toxin.»

Wenn gewiss auch Ungunst der Lebensbedingungen und Fehler in der Hygiene schädigend auf die Schilddrüse einzuwirken vermögen, an eine vielgestaltige Unbestimmtheit der Kropfnoxe, die

[21]) Virchows Archiv, Bd. 162 (1900), S. 404 f.

gemäss Bircher der gesamten Bevölkerung einen kretinoiden Siempel aufdrückt, vermag ich nicht zu glauben. In der Darmflora suche ich jene besonderen Giftspender, deren Stoffwechselprodukten die Schilddrüse, indem sie dieselben zwar aufgreift, aber nicht völlig bewältigt, unterliegen muss.

Zur pathologischen Physiologie der Schilddrüse.

Von Professor Friedrich Müller, München.

Es wird Aufgabe der Diskussion sein, vor allem diejenigen Tatsachen zu betonen, welche mit den üblichen Lehren nicht übereinstimmen, und bei deren Erklärung sich Schwierigkeiten ergeben, denn gerade an diesen Punkten werden wir hoffen können, neue Wege für die Erforschung des Problems zu finden.

Die Untersuchungen aus der Schweiz wie aus Baden haben ergeben, dass der endemische Kropf und namentlich der Jugendkropf einen niedrigen Jodgehalt besitzt. Nach den Untersuchungen, welche Dr. Spatz, sowie Prof. Jansen und Dr. Robert am oberbayerischen Kropfmaterial ausgeführt haben, beträgt der durchschnittliche Jodgehalt der normalen Schilddrüse 9,39, derjenige der euthyreotischen Kröpfe dagegen nur 4,87 mg % der frischen Substanz. Berechnet man daraus aber den gesamten Jodgehalt, welcher einerseits in der kleinen normalen und andererseits in der kropfig vergrösserten Schilddrüse enthalten ist, so ergibt sich, dass die normalen Schilddrüsen durchschnittlich 3,34, die euthyreotischen Kröpfe dagegen 6,75 mg Jod enthalten. Aehnliche Resultate ergeben sich bei einer Durchrechnung der Freiburger Zahlen. Da also der euthyreotische Kropf und besonders der Jugendkropf im ganzen etwas mehr Jod zu enthalten pflegt als die normale Schilddrüse, so fällt es schwer, die Kropfbildung auf einen Jodmangel zurückzuführen. Allerdings pflegt nach unseren Untersuchungen der Jodgehalt des Blutes bei den euthyreotischen Kröpfen auffallend niedrig zu sein — im Gegensatz zu der Basedow'schen Krankheit, bei welcher wir ebenso wie Veil und Sturm meist (aber keineswegs immer) einen erhöhten Jodgehalt des Blutes gefunden haben. Da bei der genuinen Basedow'schen Krankheit der Jodgehalt der Schilddrüse gewöhnlich abnorm niedrig ist, so liegt es nahe, bei dieser Krankheit an eine rasche Ausschwemmung des jodhaltigen Sekretes aus der Schilddrüse zu denken und mit dieser

Annahme stimmt der histologische Befund überein, welcher dabei einen Kolloidmangel und flüssigen Inhalt in den gewucherten Epithelschläuchen zeigt. Hier erhebt sich aber die Schwierigkeit, dass die Basedow'sche Schilddrüse, trotz ihres niedrigen Jodgehaltes bei Verfütterung an Kaulquappen meist eine ausserordentlich starke, bisweilen sogar toxische Wirkung zu entfalten pflegt, wie dies auch aus den Untersuchungen von de Quervain hervorgeht. Wenn sich dieser Gegensatz zwischen dem Jodgehalt der Schilddrüse und ihrer biologischen Wirksamkeit auch weiterhin im einzelnen bestätigen sollte, so müsste daraus der Schluss gezogen werden, dass neben dem jodhaltigen Tyroxin auch noch andere wirksame Substanzen in der Basedow'schen Schilddrüse vorhanden sind und wir kämen somit zur Annahme einer Dysthyreose.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass der genuine Basedow als eine Krankheit eigener Art aufgefasst werden muss, die wir nicht ohne weiteres mit den übrigen Formen der Hyperthyreose zusammenwerfen dürfen. Dafür spricht einmal das eigenartige histologische Bild, welches die Basedow-Schilddrüse in ihrem ganzen Umfang gleichartig darbietet, während die Schilddrüse bei sekundärer Hyperthyreose histologisch in der Tat anders aussieht. Wohl kommt beim Jodbasedow da und dort eine Verflüssigung des Kolloides vor, auch kann man Polsterbildungen und andere Wucherungserscheinungen am Epithel nachweisen, aber solche Zeichen finden sich auch in Kröpfen ohne hyperthyreotische Erscheinungen nicht selten und man wird ihnen keine ausschlaggebende Bedeutung zuerkennen können. Aus dem mikroskopischen Bild allein konnte Dr. Spatz am Münchner Material ebensowenig als Wegelin eine sichere Diagnose auf das Vorhandensein oder das Fehlen einer Hyperthyreose stellen. Bei der genuinen Basedow'schen Krankheit ist in der Mehrzahl der Fälle eine ausgesprochene Hyperplasie des Thymus vorhanden, während eine solche bei den sekundären Hyperthyreosen zu fehlen pflegt, doch gibt es bemerkenswerte Ausnahmen von dieser Regel nach beiden Seiten. — Für die Sonderstellung der genuinen Basedow'schen Krankheit spricht vor allem auch die Tatsache, dass sie eine andere, ja z. T. gegensätzliche geographische Verbreitung darbietet als der endemische Kropf mit seiner sekundären Hyperthyreose. Im Zentrum der Schweizer Kropfendemie scheint die echte Basedow'sche Krankheit sehr selten zu sein, in Süddeutschland ist sie keineswegs häufig, ebenso in den vom endemischen Kropf befallenen Teilen Hollands, dagegen scheint sie in viel höherem Grade

verbreitet zu sein in den kropffreien Gegenden Norddeutschlands und Hollands wie auch in Dänemark, und Holst hat darauf hingewiesen, dass hyperthyreotische Erscheinungen in Norwegen auffallend oft beobachtet werden. Th. Kocher hatte schon auf diese geographischen Verschiedenheiten hingewiesen.

Hier erhebt sich aber eine Schwierigkeit: wie können wir im einzelnen Falle unterscheiden, ob ein genuiner Basedow oder eine sekundäre Hyperthyreose vorliegt? Es liegt am nächsten, darauf zu antworten, dass nur diejenigen Fälle als genuine Basedow'sche Krankheit bezeichnet werden dürfen, bei welchen der Kropf gleichzeitig mit den übrigen Krankheitserscheinungen aufgetreten ist, und wo früher keine Kropfbildung nachweisbar war. Diese Definition ist aber nicht durchwegs zutreffend, denn bei genauer Aufnahme der Anamnese von anscheinend genuinen Basedowfällen ergibt sich recht häufig, dass schon in früheren Lebensjahren eine Schilddrüsenschwellung vorhanden war. Nach Plummer unterscheidet sich die genuine Basedow'sche Krankheit von der sekundären Hyperthyreose einmal durch den Exophthalmus und dann durch die eigentümliche euphorische und rastlose Gemütsstimmung. Ich kann mich dieser Anschauung nicht anschliessen, denn bei unseren Fällen von Jodhyperthyreose (die bekanntlich in Süddeutschland z. Zt. ungemein häufig sind), habe ich oft alle charakteristischen Augensymptome einschliesslich des Exophthalmus und der braunen Umränderung der Augen beobachtet. Auch die psychischen Erscheinungen scheinen mir bei beiden Krankheitsbildern gleichartig zu sein. Bei beiden ist ferner die Schwäche der unteren Extremitäten nachweisbar, die oft soweit geht, dass sich die Patienten nicht aus der Kniebeuge emporrichten können, und es kommt dabei interessanterweise sogar eine richtige peripherische Polyneuritis mit schwerer Abmagerung der unteren Extremitäten und mit Aufhebung der Reflexe vor. Es ist bekannt, dass sowohl beim genuinen Basedow, wie bei der Jodhyperthyreose Funktionsanomalien und anatomische Veränderungen am Geschlechtsapparat vorkommen. Beim Mann ist die Impotenz, sowie eine Abnahme der sekundären Geschlechtszeichen die Regel, die sich aber nach Heilung einer Jodhyperthyreose wieder herzustellen pflegen. Bei der Frau ist die Häufigkeit einer Kombination von Kropf und Basedow einerseits, mit Myomen und Eierstockerkrankungen andererseits auffällig. Da sich die Uterusmyome nach Erschöpfung der Eierstöcke im Klimakterium wie auch nach deren Röntgenbestrahlung zurückbilden, wird man vielleicht eine Störung der Eierstockfunktionen als Ursache des ab-

normen Wachstumsreizes in der Uterusmuskulatur vermuten können. Es ist durch Maurer aus der Universitäts-Kinderklinik zu München mitgeteilt worden, dass die Eierstöcke ähnlich wie die Schilddrüse durch einen besonders hohen Jodgehalt ausgezeichnet sind und es sind mir Fälle bekannt, wo bei Eierstockleiden zur Zeit der Menses regelmässig Anfälle von Vorhofflimmern mit Delirium cordis auftraten, also ganz ähnlich wie wir dies bei der Basedow'schen Krankheit und der Hyperthyreose kennen.

Man könnte versucht sein, den geringen Jodgehalt der Schilddrüse und den hohen Jodgehalt des Blutes als Charakteristikum der genuinen Basedow'schen Krankheit gegenüber den sekundären Hyperthyreosen nach Jodgebrauch aufzustellen, denn die Schilddrüse erfährt nach Jodgebrauch meist eine sehr erhebliche Anreicherung an Jod. Doch ist die Jodarmut der Schilddrüse bei genuinem Basedow keine Regel ohne Ausnahme und nach medikamentösem Jodgebrauch nimmt die Schilddrüse auch bei genuinem Basedow sehr bedeutend an Jod zu, wie unsere und Neergards Untersuchungen gezeigt haben. Ferner ist ein hoher Jodgehalt des Blutes kein sicheres Kennzeichen des Basedow oder einer Hyperthyreose, denn er kommt nach Jodgebrauch auch bei solchen Fällen von Kropf vor, welche keinerlei Symptome von Hyperthyreose darbieten. Ich glaube also, dass man durch die quantitative Untersuchung der Schilddrüse wie auch des Blutes auf Jod nur wenig brauchbare Aufklärung erhalten kann. Auch ist die Bestimmung kleinster Jodmengen so schwierig, dass sie nur in den Händen ganz besonders eingeübter Chemiker zuverlässige Resultate gibt. Die Schwierigkeiten einer reinlichen Unterscheidung zwischen der genuinen Basedow'schen Krankheit und der Jodhyperthyreose sind also sehr gross, und in der ärztlichen Praxis wird man tatsächlich gezwungen sein, nur diejenigen Fälle dem genuinen Basedow zuzurechnen, bei welchen kein Jodgebrauch in entsprechender Zeit vorausgegangen ist. Nun erfahren wir aber bei sehr vielen Fällen von Hyperthyreose nicht, dass tatsächlich doch ein Jodgebrauch stattgefunden hatte. Sei es, dass die Patienten sich scheuen, ihre frühere Behandlung durch einen Kurpfuscher zuzugeben, sei es, dass sie, und selbst ihre Aerzte, nicht über den Jodgehalt ihrer Medikamente orientiert sind, z. B. über denjenigen des Yatrens oder gewisser Arzneimittel, welche gegen Arteriosklerose, Hochdruck und Fettsucht Verwendung finden. — Die wichtigsten Symptome sind jedenfalls dem genuinen Basedow und der Jodhyperthyreose gemeinsam, und zwar erstens die Steigerung

der Oxydationsvorgänge, welche wir durch die Grundumsatzbestimmung erkennen, und zweitens die Tachycardie, zu welcher sich ausserordentlich häufig im weiteren Verlauf Extrasystolen und dann richtiges paroxysmales oder dauerndes Vorhofflimmern hinzu gesellt. Im Verlauf der operativen Eingriffe an der Basedowschilddrüse sind bekanntlich die «Herzkrisen», d. h. die Anfälle hochgradiger Tachycardie eine sehr häufige und gefürchtete Erscheinung. Da bei der Operation viel an der Schilddrüse herum manipuliert und ein Druck ausgeübt wird, ist die Annahme nahe liegend, dass dadurch eine Ueberschwemmung des Blutes mit Schilddrüsensekret zu Stande kommt und dass diese direkt auf das Herz und namentlich die Vorhöfe einwirke. Dieser klinische Befund konnte durch das Tierexperiment nachgeprüft werden: L. Asher hat am isolierten Tierherzen keine nennenswerte Wirkung der Schilddrüsenextrakte auffinden können, dagegen gelang es meinem früheren Assistenten Dr. Lauter, jetzt in Düsseldorf, am Langendorfschen Herzen durch Zusatz von Schilddrüsenpreßsaft zur Tyrodelösung ausgesprochene Wirkungen auf das Herz zu erzielen, und zwar starke Erregung der Vorhofsaktion bis zum Vorhofflimmern. Kurt Felix hat an meiner Klinik diese Versuche am isolierten Kaninchen- und Froschherzen wiederholt und er konnte sowohl durch Schilddrüsenpressaft, wie auch durch das synthetische Thyroxin deutliche toxische Schädigung des Herzens mit partiellem Herzblock (2 : 1) und bis zum Herzstillstand erzielen. Sobald der Schilddrüsensaft ausgewaschen wurde, fing das Herz wieder zu schlagen an und konnte nach neuerlichem Zusatz von Schilddrüsensaft wieder zum Stillstand gebracht werden. Es ist interessant zu erfahren, dass Herr Dr. Graiter auf Cincinnati am Elektrocardiogramm von Basedowkranken partiellen Herzblock mit 2 : 1 Rhythmus und Sinusarrhythmien bis zu Flattern und Flimmern beobachtet hat. Professor Biedl berichtete mir mündlich, dass er durch Einwirkung von Schilddrüsensäften auf das isolierte Tierherz gleichfalls Vorhofflimmern hervorrufen konnte.

Aus der Tatsache, dass das klinische Bild des genuinen Morbus Basedowii im Wesentlichen mit demjenigen der Jodhyperthyreose übereinstimmt, wird man wohl den Schluss ziehen dürfen, dass die Basedow'sche Krankheit in erster Linie als eine Hyperthyreose, d. h. als eine quantitative Steigerung der Schilddrüsenfunktion aufgefasst werden muss, wenn auch dysthyreotische Erscheinungen dabei eine Rolle spielen. Und diese Anschauung wird in überzeugender Weise gestützt durch die Erfahrungen der Chirurgie. Gewiss wird nicht jeder Fall von Basedow durch die opera-

tive Entfernung eines Teiles der Schilddrüse völlig geheilt, und es bleiben recht oft Restsymptome wie z. B. der Exophthalmus zurück. Aber der sofortige Erfolg einer Schilddrüsenverkleinerung auf den Grundumsatz, ferner die Beruhigung des Herzens und der Psyche sind so überzeugend, dass man das quantitative Element als das ausschlaggebende bezeichnen muss. Ferner sind die Fälle nicht ganz selten, bei welchen nach Exstirpation eines zu grossen Teiles der Schilddrüse, das Bild der Hyperthyreose plötzlich unter bedeutender Senkung des Grundumsatzes etwa von +50 bis auf – 25 in dasjenige des Myxoedems übergeht.

Freilich ist das Wesen der Basedow'schen Krankheit durch die Annahme einer Hyperthyreose nicht restlos erklärt. Die Tatsache, dass sie häufig bei solchen Leuten vorkommt, welche schon früher nervöse Stigmata dargeboten hatten, dass sie nicht ganz selten bei mehreren Mitgliedern derselben Familie beobachtet wird und dass sie bisweilen mit typischem Asthma und anderen Krankheitszeichen anaphylaktischer Art kombiniert ist, hat den Gedanken nahe gelegt, dass ihr eine konstitutionelle nervöse Veranlagung zu Grunde liege. Diese Anschauung hat sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich, doch fehlen noch Experimente darüber, ob bei solchen Individuen in der Tat eine Ueberempfindlichkeit gegen die Einspritzung von Schilddrüsensekret vorhanden ist. Man hat den Ausdruck gebraucht, dass sich die Basedow'sche Krankheit auf sympathikotonischer Basis entwickle, doch müssen wir uns darüber klar sein, dass die Ausdrücke Vagotonie und Sympathikotonie nicht viel anderes sind, als Schlagworte, welche jedenfalls mit dem anatomischen Nervus vagus und sympathicus nicht viel zu tun haben und dass bei der Basedow'schen Krankheit sowohl die Symptome der Vagotonie als wie der Sympathikotonie beobachtet werden.

Das gefährliche Bild des Jodbasedow geht bekanntlich fast immer mit einer raschen Verkleinerung des Kropfes einher und da sich auch bei den mikroskopischen Untersuchungen solcher Kröpfe Anhaltspunkte für eine Verflüssigung und Resorption des Kolloids nachweisen lassen, so wird man kaum fehlgehen in der Annahme, dass unter dem Einfluss des Jods nicht nur eine Aktivierung und Verflüssigung, sondern auch eine Resorption des Kolloids zustandekommt. Mit dieser Erfahrung steht aber eine andere Tatsache in auffallendem Widerspruch. Halsted hatte schon beobachtet, dass nach Exstirpation der einen Schilddrüsenhälfte beim Hund das Kolloid in der erhalten gebliebenen Hälfte rasch abnahm, dass aber dieser Kolloidschwund verhütet oder wiederhergestellt

werden konnte, wenn man dem Tiere Jod gab. Durch seine Experimente an kropfigen Hunden konnte er zeigen, dass durch Joddarreichung eine Kolloidansammlung in den Schilddrüsenbläschen erzielt wird. Seitdem haben auch andere Untersucher gezeigt, dass durch Jodgaben eine Kolloidspeicherung zustande kommt. Wir sehen also, dass das Jod sowohl imstande ist, die Kolloidansammlung zu fördern, wie auch das Kolloid zum Schwinden zu bringen. Wir stehen hier vor einem Rätsel, das nur durch Hilfshypothesen überwunden werden kann, und für solche Hilfshypothesen möchte ich den deutschen Ausdruck Ausreden› anwenden. Freilich kann man auch Analogien heranziehen: das Insulin befördert die Glykogenspeicherung in der Leber und andererseits wirkt es fördernd auf die Zuckerverbrennung und somit auf den Abbau des Glykogens.

Die Fähigkeit der Schilddrüse, das Jod aus der Nahrung an sich zu reissen und als Vorrat zu stapeln, sowie auch die auffällige Wirksamkeit des Jodes auf die Schilddrüse hat zu verschiedenen Erklärungen Veranlassung gegeben. Manche Autoren schreiben dem Jod blos die Rolle eines Aktivators der Schilddrüse zu. Diese Anschauung kann seit den Entdeckungen Baumanns und Kendalls nicht mehr aufrecht erhalten werden, aus denen hervorgeht, dass das Jod einen Bestandteil der wirksamen Substanz darstellt. Zwar lässt sich die von Kendall aufgestellte Formel des Thyroxins als eines dreifach jodierten Tryptophanabkömmlings nicht mehr aufrecht erhalten. Die von Harrington gefundene Konstitution als eine Verbindung zweier Thyroxinmoleküle, in welchen je zwei Atome Jod enthalten sind, hat sich als die richtige erwiesen und konnte durch die synthetische Darstellung bewahrheitet werden. Mit diesem synthetischen Thyroxin konnte Dr. Baur, auf meiner Klinik, an Menschen und Tieren experimentieren und feststellen, dass es dieselbe Steigerung des Stoffwechsels und des Pulses beim Menschen und dieselben Erscheinungen am Tierherzen hervorbringt, als wie der Schilddrüsenpressaft. Es wird somit in der Tat erlaubt sein, in dem Thyroxin das wesentliche Hormon der Schilddrüse zu erblicken.

Die Tatsache, dass die Schilddrüse in ganz bestimmten Lebensperioden eine Vergrösserung und unter Umständen auch ein pathologisches Wachstum zeigt, nämlich in der Schulzeit und in der Schwangerschaft, ferner die Beobachtung, dass die Jodbehandlung in diesen Perioden so gut wie niemals Schaden, wohl aber ausgesprochenen Nutzen bereitet, dürften darauf hinweisen, dass in diesen Lebensperioden ein gesteigerter Bedarf nach Schilddrüsen-

sekret vorhanden ist, und zwar offenbar in solchen, bei welchen Wachstum und Entwicklung des gesamten Körpers und namentlich des Genitalapparates stattfindet. In dieser Anschauung werden wir bestärkt durch die Erfahrungen beim Kretinismus, der doch wohl in der Hauptsache durch einen Mangel an normaler Schilddrüsenfunktion bedingt sein dürfte und bei welchem wir charakteristische Störungen der Entwicklung und der Wachstumsvorgänge namentlich am Knochensystem, dem Ohr und dem zentralen Nervensystem beobachten. Die gegenwärtige Ausstellung zeigt in überzeugender Weise diese Entwicklungsstörungen am Schädel, an den Oberschenkelknochen, den Händen usw. Durch die Deformitäten des Hüftgelenks wird jener watschelnde Gang erklärt, der für den Kretinen charakteristisch ist. Das Offenbleiben der Epiphysenlinien am Clivus wie auch an den Extremitäten zeigt an, dass hier noch lange Zeit hindurch eine Wachstums m ö g l i c h k e i t vorhanden gewesen wäre, aber es fehlte der W a c h s t u m s r e i z, der offenbar hauptsächlich von den Drüsen mit innerer Sekretion ausgeht. Cushing hat in dieser Hinsicht auf die nahen Beziehungen der Hypophyse zur Schilddrüse hingewiesen.

Man hat die Hypertrophie der Schilddrüse als ein Zeichen vermehrten Bedarfes angesehen; das ist sicher bis zu einem gewissen Grade richtig, aber ich möchte doch bezweifeln, ob man jede Form der Hypertrophie und Hyperplasie als eine Folge vermehrten Bedarfes ansehen kann. Nicht jeder abnorme Wachstumsreiz ist ein Symptom des Bedarfs, sonst müsste man auch die Hypertrophie der Prostata in derselben Weise deuten. Damit stimmt vielleicht überein, dass bei kropfigen Frauen und namentlich bei solchen mit Basedow'scher Krankheit bisweilen Kinder geboren werden, welche die Zeichen einer Blastophthorie darbieten und zwar Degenerationszeichen ganz allgemeiner Art, die sich nicht einfach dem Kretinimus und dem Myxödem unterordnen lassen.

Es wäre sehr wünschenswert, über die Bezeichnung und über den Begriff des Adenoms eine grössere Einigkeit herbeizuführen. Plummer geht soweit, jede Schilddrüse als adenomatös zu bezeichnen, wenn er darin zirkumskripte Knoten fühlen kann, und er spricht von toxischem Adenom, sobald bei einer knotigen Schilddrüse die Zeichen der Hyperthyreose vorhanden sind. Nun sind aber in den Kröpfen älterer Individuen so gut wie immer Knoten vorhanden, welche in ihrer Zusammensetzung gewöhnlich ein ähnliches histologisches Bild darbieten wie die übrige strumöse Schilddrüse. Die Hyperplasie geschieht eben sehr häufig in der Form von Knoten, und wir können die Bildung solcher Knoten

von ihrem Anfang an, also von der Polsterbildung verfolgen, die allmählich in das Grundgewebe hineinwächst und sich zu rundlichen Knoten ausbildet. Sollen wir derartige knotige Hyperplasien wirklich im Sinne Virchows als Neubildung und somit als Adenome bezeichnen? Ohne histologische Untersuchungen ist dies jedenfalls nicht möglich und in der klinischen Terminologie wird man deshalb bei dem Ausdruck Knotenkropf bleiben müssen. Etwas anders verhält es sich mit jenen Knoten, welche auf dem Durchschnitt meist schon makroskopisch durch ihre gleichmässige Konsistenz und Farbe und durch ihren Kolloidmangel auffallen und welche histologisch einen vollständig anderen Aufbau darbieten als wie der Kolloidknoten. Nämlich jene rundlichen Gebilde, welche nicht etwa von einem zirkumskripten Bildungszentrum auszugehen scheinen, sondern bei denen in der gesamten Peripherie eine dichte Anhäufung kleiner kolloidfreier Bläschen sichtbar ist, die dann gegen das Zentrum hin weniger dicht stehen und von einem hyalinen Grundgewebe auseinandergesprengt erscheinen. Hier liegt also in der Tat etwas Anderes vor und man möchte versucht sein, auf diese mikrofollikulären kolloidfreien Gebilde den Ausdruck des Adenoms zu beschränken. Nach den Untersuchungen, welche Herr Dr. Spatz an unserer Klinik über die süddeutschen Strumen ausgeführt hat, sind diese Knoten im Kaulquappenversuch nur wenig oder gar nicht wirksam und überhaupt bieten nach den Untersuchungen von Dr. Spatz die zirkumskripten Knoten häufiger eine geringere und nur sehr selten eine grössere biologische Wirksamkeit dar als wie das Grundgewebe. Insbesondere zeichnen sich auch die Recidivkröpfe, welche nach Schilddrüsenoperationen so häufig auftreten, durch einen ausserordentlich geringen Jodgehalt und sehr geringe Wirkung auf Kaulquappen aus. Vielleicht könnte es gelingen, diese Recidive nach Kropfoperationen namentlich bei jugendlichen Individuen durch Joddarreichung zu verhüten.

Die Frage, ob und in welcher Dosis das Jod bei der Prophylaxe sowie bei der Behandlung des Kropfes und der Basedow'schen Krankheit gegeben werden soll, und ob die minimalen Jodgaben in der Tat eine Jodhyperthyreose ausschliessen, wird bekanntlich sehr verschieden beantwortet. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass die Höhe der einzelnen Jodgaben von relativ geringer Bedeutung ist, da ja der grösste Teil des verabreichten Jodes in den nächsten 36 Stunden schon wieder ausgeschieden wird. Viel wichtiger ist die Zeitdauer, während deren das Jod gegeben wird, also die Abszisse der Zeit und weniger die Höhe der Ordinate, also die

der Jodgabe. Die Empfänglichkeit des Individuums ist in erster Linie massgebend dafür, ob eine nützliche oder schädliche Wirkung des Jodes resultiert, und diese Frage ist vorderhand noch nicht sicher abzuschätzen. Wir können nur behaupten, dass im Jugendalter bis etwa zum 20. Lebensjahr eine schädigende Wirkung des Jodes nur ganz ausnahmsweise vorkommt und dass der Nutzen in dieser Lebensperiode ganz überwiegt. Vom 20. Lebensjahr ab werden die schädlichen Jodwirkungen schon häufiger und namentlich im 4. Lebensjahrzehnt sind sie, wenigstens bei uns in Bayern, aber auch in anderen Ländern, so zahlreich, dass man selbst nach einer länger dauernden Darreichung von minimalen Jodmengen gar nicht selten ausgesprochenen Schaden beobachtet.

Kropf und vegetatives Nervensystem, Jodstoffwechsel, Kropf und Basedow.

Votum von Prof. Dr. med. W. H. Veil, Direktor der medizinischen Klinik in Jena.

Meine Damen und Herren! Wir sprechen von der pathologischen Physiologie des Kropfes. Abgesehen von den vielen Nebenfragen, die sich aus der raumbeengenden Eigentümlichkeit des Gebildes ergeben, handelt es sich dabei um die Cardinalfrage nach den besonderen, von der Norm abweichenden Gesetzen, die sich für den physiologischen Ablauf der Vorgänge im Organismus aus dem Kropf ergeben. Wir verdanken es der vorbildlichen Klarheit der Ausführungen unserer pathologisch-anatomischen Referenten, vor allem der Zeichnung der Lebenskurve der Schilddürse,wenn wir hier deutlich sehen. Die beiden Störungen, 1. des endemischen Kropfes und 2. des endemischen Kretinismus zusammen zu behandeln, empfiehlt sich nicht. Denn die Vergesellschaftung dieser beiden so oft und namentlich hier in der Schweiz zusammen vorkommenden Krankheiten ist keineswegs eine durchaus zwangsläufige. Sie spielt z. B. in Oberbayern, wo ich von München aus namentlich meine Beobachtungen gemacht habe, so gut wie keine Rolle. Mit Rücksicht auf diese meine eigenen Erfahrungen möchte ich daher lediglich vom endemischen Kropf reden.

Gestatten Sie mir als internem Mediziner etwas allgemeiner zum Thema zu sprechen, als dies in den bisherigen Diskussionsbemer-

kungen geschehen ist. Der Internist muss die Dinge allgemein betrachten. Er muss vom Organ weg und auf die Verhältnisse des Allgemeinorganismus hinsehen. Denn hier und nicht im Organ liegt für ihn Gesundheit oder Krankheit. Wir stehen erst im Beginn, die allgemeinen Verhältnisse zu überschauen, wie sie der endemische Kropf gegenüber der Norm umgestaltet. Damit hängt es wohl auch zusammen, dass gerade die innere Medizin an der bisherigen Kropfforschung weniger beteiligt war, als etwa die Chirurgie oder die reine praktische Medizin.

Nicht ohne weiteres können wir von einer pathologischen Physiologie des endemischen Kropfes sprechen. Stellt er doch zunächst einen physiologischen Spezialvorgang im endokrinen Gebiete dar. An dieser fundamentalen Tatsache dürfen wir als Aerzte nicht vorübergehen, und wir müssen mit vollem Bewusstsein anerkennen, dass wenn wir Kropf-Therapie treiben, wir sogar eine Aenderung an den physiologischen Verhältnissen vornehmen, gewissermassen ein Pathologisches künstlich hineintragen. Ja unter Umständen kann es sich ergeben, dass wir aus der Therapie, d. h. dem Verhalten des Organismus auf diese, in die eigentliche pathologische Physiologie des Kropfes erst hineinschauen. Für die Jodtherapie gilt dies heute in mehrfacher Hinsicht.

Das hyperplastische Wachstum des Kropfes an gewissen Orten der Erde, der endemische Kropf also, stellt für gewisse Gegenden der Erde, wie wir schon hörten, eine Art von physiologischem Zustand dar. Dies geht nicht selten auch aus den Konsequenzen der chirurgischen Therapie hervor: das, was künstlich entfernt worden ist, wächst in Bälde wieder nach. Hier waltet also deutlich der Zwang der Natur zur Schilddrüsenvermehrung. Gewiss schiesst diese dann häufig über das Ziel hinaus. Hier spielt mit, dass die parenchymatöse Hyperplasie das Aufschiessen von Adenomknoten besonders begünstigt. Diese erst stellen das eigentlich pathologische Vorkommnis dar, wenn sie auch zunächst keinerlei Aenderung der physiologischen Verhältnisse mit sich zu bringen brauchen. Ebenso wie dieser Zwang der Natur ein hyperplastisches Schilddrüsenwachstum bedingt, in durchaus paralleler Weise bildet er ein Hemmnis für das Zustandekommen des genuinen M. Basedow. Dieses doppelte, positive wie negative Morbiditätsgesetz gilt, wie wir auch hier gehört haben, durchaus allgemein für alle Gegenden, in denen der endemische Kropf vorkommt.

Worin nun dieser Zwang der Natur zu suchen ist, werden wir morgen, am Tage der Aetiologie des Kropfes zu diskutieren haben.

Ich darf aber schon heute mit den anatomischen Referenten entschieden den Standpunkt einnehmen, dass das, was wir endemischen Kropf nennen, ausserhalb von infektiösen Momenten, vielmehr auf der Basis physikalisch-chemischer und physikalischer Besonderheiten der Umwelt zustande kommt, und dass dabei in inniger Verbindung mit diesen das Nervensystem, vorzugsweise das vegetative Nervensystem und seine Zentren eine ganz besondere Rolle spielen.

Nicht zu vergessen ist dabei die hereditäre Konstitution. Es darf kaum bezweifelt werden, dass der endemische Kropf zu den Faktoren gehört, die Konstitutionsvarianten bedingt. Trotz der so günstig gelagerten Möglichkeiten zur Erforschung der Erblichkeitsbeziehungen des endemischen Kropfes wissen wir wenig zuverlässige Tatsachen hierüber. Es muss aber daran gedacht werden, dass der endemische Kretinismus hier seine Beziehungen zum endemischen Kropf hat.

Welches können nun aber die physiologischen Grundtatsachen des Kropfes sein? Wir müssen von der Physiologie der Schilddrüse ausgehen, und es ist nicht richtig, dass wir hierüber so wenig wissen, wie Herr Breitner meint. Der schilddrüsenlose Zustand ist uns wohl bekannt. Er ist es, der die Grundtatsachen der Physiologie der Schilddrüse kennzeichnet.

Ich möchte hier nur einen der universellen Züge dieses Zustandes herausheben, über den mein Schüler Schliephake auf dem letzten deutschen Kongress für innere Medizin in Wiesbaden berichtete, und der das Verhalten des vegetativen Nervensystems in diesem schilddrüsenlosen Zustande angeht. Die genannten Studien wurden am EKG von schilddrüsenlosen Hunden angestellt. Es ergab sich, dass diese so wichtige Aeusserung vegetativ-nervöser Vorgänge am Herzen gegenüber der Norm gänzlich verändert war; Adrenalin und Cholin, diese Aktivatoren des vegetativen Nervensystems zeigten eine wesentlich veränderte Wirkungsweise und erhöhte Gefährlichkeit. Das vegetative Nervensystem wurde der Spielball der Launen solcher Aktivatoren. Die stabile Reserve des vegetativen Nervensystems war verloren gegangen.

Wir dürfen also folgern: die Hyperplasie des Schilddrüsengewebes, dessen Entfernung das vegetative Nervensystem so unfähig macht, wird seine Stabilität erhöhen.

Unser erster Gedanke muss dementsprechend sein: Die Milieuverhältnisse, unter denen der endemische Kropf wächst, gefährden von sich aus das vegetative Nervensystem. Jeder Arzt weiss, dass

die Widerstandsfähigkeit des vegetativen Nervensystems eine verschiedene ist, je nach den tellurischen und kosmischen Einflüssen, unter denen es steht. Ich brauche nicht zu erinnnern an die Einwirkungen besonders gearteter derartiger Umweltfaktoren auf den Schlaf, den Blutdruck, die Herzaktion die Atmung, auf die Empfindlichkeit des Kopfes, auf die Migräneneigung an Föhnorten u. a. m.

Dass der Kropf gewisse Beziehungen hierzu hat, ist kein Phantasma. Mit meinem Schüler Alexander Sturm konnte ich darauf aufmerksam machen, dass die jahreszeitlichen Schwankungen im Jodspiegel des Blutes beim Kropfträger gegenüber dem Nichtkropfträger in einer Kropfgegend (München) fortfallen. Dies ist nur ein Beispiel für die erhöhte Stabilität, die das vegetative Nervensystem durch die Aquisition des Kropfes gewinnt, ein kleines Bruchstück, aus dem wir aber Folgerungen auf die Gesamtphysiologie ziehen müssen.

An der Tatsache, dass ein Jodspiegel im Blute besteht, müssen wir trotz der Kritik des Herrn Blum festhalten. Dieser Kritik an der Fellenbergschen Methode fehlte ersichtlich die eigene Erfahrung mit eben dieser Methode. Ich würde mich freuen, Herrn Blum diese an meiner Klinik vermitteln zu dürfen. Würde die Blum-Grütznersche Methode ihre Aufgabe erfüllt haben, so würde die Fellenbergsche Methode niemals erfunden worden sein. Ihre Leistungsfähigkeit überragt die der vorgenannten Methode so weit, dass nur sie geeignet ist, zum biologischen Verhalten des Jodhaushalts herangezogen zu werden. Ich darf mit dieser Entgegnung die Frage des Blutjodspiegels betreffend die andere Herrn Blum gegenüber verbinden. Er sprach von der Notwendigkeit, in Jodhaushaltversuchen jodfreie Ernährung darzureichen und davon, dass er bei dieser Versuchstechnik das Blut jodfrei gefunden habe. Jodfreie Ernährung ist eine Unmöglichkeit. Wie will Herr Blum das Jod aus den Nahrungsbestandteilen entfernen? Es ist aber auch gar nicht notwendig. Denn der Hungerversuch an Tier und Mensch ergibt mit voller Sicherheit, dass das Blut auch dann seinen Jodspiegel zäh festhält.

Dieser Jodspiegel des physiologischen Menschen ist eben das charakteristische Merkmal des Jodhaushalts überhaupt. Er ist eine rein endogene Angelegenheit. Er beweist uns, dass der Jodstoffwechsel in ähnlicher Weise geregelt ist, wie beispielsweise der Kohlehydratstoffwechsel auch.

Schon aus unsern früheren Untersuchungen, die H. Sturm und ich gemeinsam angestellt haben, schien uns hervorzugehen,

dass die Schilddrüse die entscheidende Rolle für das Zustandekommen des Jodspiegels spiele. Diese Tatsache scheint mir durch unsere neueren, demnächst veröffentlichten Versuche noch eindeutiger erwiesen. Die Versuche wurden an Hunden angestellt, an denen die Jodstoffwechseluntersuchungen im Normal- und im schilddrüsenlosen Zustande miteinander verglichen wurden. Die Entfernung der Schilddrüse hatte zur Folge, dass zunächst eine starke Jodausschüttung durch den Harn statthatte, und dass der Jodspiegel des Blutes extrem absank, ferner aber dass das Blut nunmehr vom exogenen Jodangebot gänzlich abhängig wurde: im Hunger niedrigster Jodgehalt, nach Nahrungsaufnahme auch absolut stärkere Erhebung, als dies am gesunden Menschen der Fall gewesen war.

Berücksichtigen wir diesen Jodregulationsmechanismus durch die Schilddrüse, so müssen wir uns sagen, dass in jenem Zwang der Natur zur Schilddrüsenhyperplasie, zum endemischen Kropf also, die Tatsache eingeschlossen liegt, dass die Jodregulation auf eine neue, grössere Basis gestellt ist. Man könnte sagen, die breitere Basis bedeutet zugleich eine Verfeinerung des Regulationsmechanismus. Die erhöhte Empfindlichkeit dem Jod gegenüber in den Teilen der Erde, die vom endemischen Kropf heimgesucht sind, spricht dafür, dass der Gesamtapparat sensibler geworden ist.

Wozu braucht aber der Organismus diese Jodregulation? Er bedarf ihrer 1. weil er das Jod selbst, und 2. weil er seinen Schutz gegen das Jod nötig hat.

Der Schutz liegt in der geregelten Jodausfuhr durch den Urin. Auch im Hunger enthält dieser dauernd eine ziemlich gleichmässige Jodmenge. Grösserer Jodmengen, die dem Körper zugeführt werden, entledigt sich der normale Organismus in charakteristischer Weise. Ungefähr dieselben prozentualen Teile der Zufuhr werden bei einem grösseren physiologischen Untersuchungsmaterial am ersten, dann am zweiten und endlich am dritten Tage nach der Jodzufuhr ausgeführt.

Der Bedarf des Organismus an Jod aber scheint nicht nur durch den Thyroxinbedarf bestimmt zu sein. Das Jod ist auch ein wichtigstes Ion im Haushalt des Nervensystems, des vegetativen Systems in erster Linie, offenbar ebenso wichtig wie das ++Ca, das +K, das +H oder das —OH Jon. Empfindlichkeit des vegetativen Nervensystems bei Ueberflutung des Organismus mit Jod steht seiner erstaunlichen Heilkraft bei vagotonischen Zu-

ständen wie der Vagusneurose, vor allem z. B. der Bronchien, dem Asthma gegenüber.

Hat sich aber der Organismus einmal mit der Schilddrüsenvergrösserung auf diesen feinen Jodmechanismus im Haushalt eingestellt, dann wirkt eine plötzliche exogene Jodvermehrung so deletär, weil die Werkstättenanlagen zur Thyroxinbildung vergrössert sind und Jodzufuhr in den vergrösserten Anlagen offenbar zu einer unkompensierbaren Mehrproduktion von Sekret führen kann. So erklärt sich die Gefährlichkeit des Jods gerade in den Kropfgegenden, und gerade in d e n Fällen, in denen es kontinuierlich genommen wird, selbst bei einer Dosierung in fast physiologischer Form, gemessen an den Verhältnissen des Tieflandes.

Die überstürzte Bildung von Thyroxin führt zugleich zu einem viel stärkeren Jodverlust nach aussen, die Jodausscheidung im Harn steigt an. Der Basedow, der unter vermehrter Thyroxinbildung einerseits steht, geht denkbar unhaushälterisch mit dem Jod um. So erklärt sich die letzte wichtige Grundtatsache, auf die ich zu sprechen kommen möchte: Führen wir bei einem Basedowkranken auf einmal eine grosse Jodmenge z. B. 0,5 gr. JK zu, so besteht die wichtige — wiederum in Gemeinschaft mit A. Sturm — gefundene Tatsache, dass diese einmalige Zufuhr plötzlich die Maschinerie für die endokrine Jodverwertung verändert. Anstatt Thyroxin in den Kreislauf hinauszuwerfen, retiniert die Schilddrüse nunmehr — vielleicht im Interesse eines qualitativ hochwertigeren Produktes als des Basedow-Thyroxin — Jod und Thyroxin zugleich; die Jodbilanz des Kropfes wird stark positiv, die Basedowsymptome schwinden. Hierin gerade möchte ich den Beweis für die Verminderung des Thyroxin im Kreislauf erblicken, für seine Retention in der Schilddrüse. Die Wirkung kann in des Wortes stärkster Bedeutung zauberhaft genannt werden, und kein Arzt hätte in manchen hieher gehörenden Fällen von Tachykardie und Arrhythmie, z. B. einem Fall eigener Beobachtung von gehäufter auriculär-extrasystolischer Form, nur im Ekg. von der perpetua unterscheidbar, Puls 160 pro Minute, bisher für möglich gehalten, dass anders als mit «Herzmitteln» eine therapeutische Wirkung erzielt werden konnte; und doch hat in dem angedeuteten geradezu aussichtslos erscheinenden Fall lediglich das halbe Gramm KJ Regularität des Pulses und eine Minutenzahl von 76 erreicht und dies im Verlaufe von einem Tag.

Hier scheint auch der Punkt zu liegen, in dem die Charakterisierung der Fälle durch P l u m m e r, an der Herr Geheimrat M ü l l e r vorhin sicherlich nicht ganz zu Unrecht Kritik übte, ihre

Berechtigung und ihre Begründung findet. Häufig ist, dass die Struma basedowificata die von uns aufgedeckte Jodretention auf einmalige grosse Dosis und die durchaus mit dieser Retention parallel gehende günstige Wirkung vermissen lässt, wogegen der genuine Basedow diese Reaktion fast immer zeigt. Indessen haben wir doch auch Fälle gefunden von Struma basedowificata (z. B. bei einer Amerikanerin aus einem Ort mit endemischem Kropf, bei der sogar vielleicht ein amerikanisches Vollsalz den Kropf basedowifiziert hatte), bei denen die günstige Jodwirkung und Jodretention im Stoffwechselversuch einwandfrei positiv war.

Wie schon erwähnt, es sind nur Bruchstücke, die uns von der Physiologie des endemischen Kropfes bekannt sind. Aber wenn man sie alle zusammenlegt, so ergeben sie doch ein lebendiges Bild des Ganzen, zumal für den Arzt, der gewohnt ist, in Symptomen, d. h. Bruchstücken, zu denken und auf Symptomen aufzubauen, und dies umsomehr, wenn er eine so packend lebendige Schilderung der pathologischen Anatomie des Organs erhält, wie wir sie hier erhalten haben.

Viel lebendiger noch dürfte dieses Bild aber dann werden, wenn es uns gelingt, den Nachhall dieser ersten Kropfkonferenz in voller Stärke auf die kommenden Dezennien und die kommenden Generationen zu werfen, deren Aufgabe es sein müsste, den Samen, den wir heute mit der Kropfprophylaxe säen, in guter statistischer und individualpathologischer Weise zu ernten.

Demonstrationen und ergänzende Erläuterungen

zum Vortrag des Herrn Prof. W. H. Veil

mit 6 Kurven

von Dr. Alexander Sturm, Assistenzarzt der medizin. Klinik in Jena.

Es sei mir gestattet, im Anschluss an die Ausführungen von Herrn Prof. Veil Ihnen an Hand einiger Diapositive die wichtigsten Ergebnisse unserer Jodstoffwechselversuche zu demonstrieren:

Zuerst unsere Versuche am schilddrüsenlosen Hund!

Bild 1. — Der normale Hund scheidet bei kräftiger Nahrung und einer Flüssigkeitszufuhr von 500 ccm im Tage 400—500 ccm Harn mit einem Gesamtjodgehalt von 40—60 Millionstel-Gramm Jod aus (schraffierte Säulen zeigen die Harnmengen an, die schwarzen

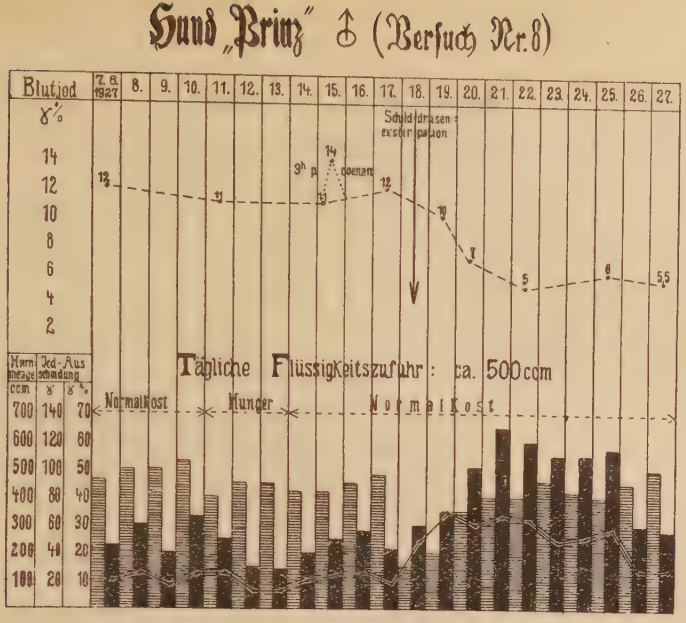


Abbildung 1.

Säulen die Gesamtjodmenge in Millionstel-Gramm). Bei 3tägigem Hungern sinkt natürlich die Jodausscheidung im Harn, schwindet aber nicht ganz, sondern hat immer noch die beträchtliche Höhe von 20—30 Millionstel-Gramm. Nach totaler Schilddrüsenextirpation, die unter sorgfältiger Schonung der Epithelkörperchen erfolgt, tritt eine über acht Tage dauernde starke Jodausschwemmung auf. Es verlassen täglich 80—120 Millionstel-Gramm Jod den Körper. Diese erhöhte Jodausscheidung kann nicht erklärt werden durch mechanisches Einpressen von jodhaltigem Schilddrüsensaft in die Blut- und Lymphbahn bei der Operation, wie der Modellversuch zeigt: Es wurde einem Hunde Schilddrüsenpressaft intramuskulär injiziert; die dadurch bedingte geringe Erhöhung der Jodausscheidung im Harn klang nach einem Tage wieder ab. Die Jodausschwemmung nach der Operation muss also eine Jodausschüttung aus dem Körper selbst sein. Im Blut finden wir in der Vorversuchsperiode einen ausserordentlich konstanten Jodspiegel, der auch im Hunger bestehen bleibt, durch kräftige Nahrungsaufnahme nur um ein geringes erhöht wird. Durch die Schilddrüsenextirpation sinkt der Jodspiegel in den Tagen nach der Operation rapid ab und erreicht am 5. oder 6. Tag seinen tiefsten Wert, den er nun lange Zeit beibehält. Die Erniedrigung des Blutjodniveaus beträgt etwa die Hälfte des Ausgangswertes.

Bild 2. - Der gleiche Versuch in der Schilddrüsenlosen-Periode!

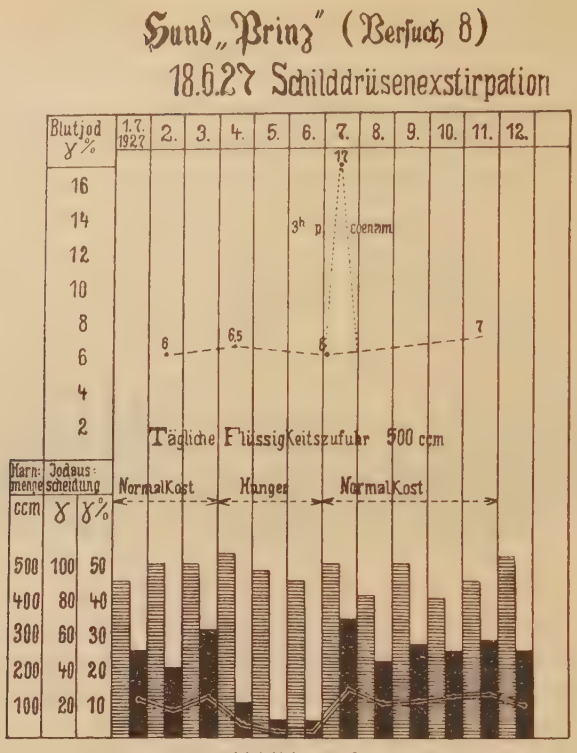


Abbildung 2.

Bei normaler Kost auch normale Jodausscheidung wie in der Vorversuchszeit. Lassen wir jetzt den Hund 3 Tage hungern, so sinkt die Jodausscheidung im Harn auf minimalste Jodmengen ab (5—7 Millionstel-Gramm). Im Blut gilt der niedere Jodwert nur für den nüchternen Zustand und im Hunger; durch kräftige Nahrungsaufnahme wird der Blutjodwert ganz plötzlich auf das Doppelte bis Dreifache des Ausgangswertes erhöht. Es fehlt jetzt ein eigentlicher Jodspiegel. Mit dem Wegfall der Schilddrüse scheint sohin jener Faktor zu fehlen, der die Konstanz des Blutjods bedingt. Damit gewinnt die Schilddrüse eine wichtige Rolle im Jodstoffwechsel, sie scheint der Regulator des Jodhaushaltes zu sein.

Ich will Ihnen weiterhin über Untersuchungen berichten, die den Einfluss der Jahreszeiten auf den Blutjodgehalt zum Ziele haben. Untersuchungen an 10 unter gleichen Ernährungsbedingungen lebender Herren der Romberg'schen Klinik in München, an der Herr Prof. W. H. Veil bis zum 30. September 1926 mit mir zusammenarbeitete, führten zu folgendem Ergebnis:

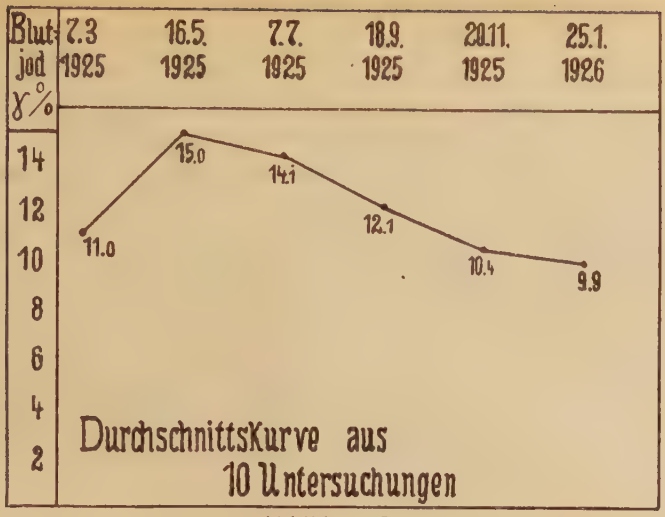


Abbildung 3.

Bild 3. — Es ist hier die Durchschnittskurve des Blutjodgehaltes aus den 10 Versuchen dargestellt; sie zeigt ein Ansteigen im Mai, ein langsames Abfallen im November, im Januar ist der tiefste Wert erreicht. Wir sehen also eine deutliche Abhängigkeit des Blutjods von den Jahreszeiten.

Endlich unsere Versuche über den Jodstoffwechsel der Hyperthyreosen!

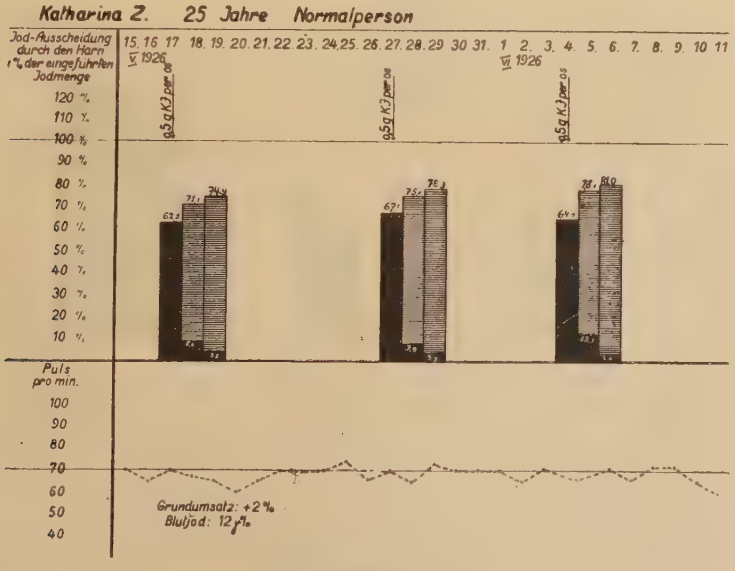


Abbildung 4.

Vorversuche am Normalen zeigten, dass es sich empfiehlt, den Jodstoffwechsel im Anschluss an eine Jodbelastung zu studieren. Der normale Mensch scheidet von der ihm peroral verabreichten anorganischen Jodmenge, gleichgültig ob die Dosis 5 oder 500 mg beträgt, in den ersten 3 Tagen ca. 75% im Harn aus.

Bild 4 zeigt einen Normalversuch: Es wurde 0,5 g Kaliumjodid per os verabreicht. Am ersten Tag verlassen 62,5%, am zweiten Tag 8,6%, am dritten Tag 3,8%, im Ganzen also 74,9% der eingeführten Jodmenge den Körper. Die nach 8 Tagen und nach 3 Wochen wiederholte Jodgabe zeigt dasselbe Ausscheidungsergebnis. Die von uns mitgeteilte Jodausscheidungskurve im Harn konnte von v. Fellenberg in Nachuntersuchungen vollauf bestätigt werden. Klinisch bedingt die wiederholte Jodgabe keinerlei Reaktion, die Pulskurve bleibt völlig unverändert.

Wir gingen nun zu Jodbelastungsversuchen bei Basedowkranken über.

Bild 5. — Eine Patientin im klassischen Bilde des Morbus Basedow aus voller Gesundheit ziemlich plötzlich schwerst erkrankt! Auf die Gabe von 0,5 g Kaliumjodid erfolgte ein geradezu kritischer Abfall der Pulskurve, ein Absinken des Grundumsatzes, eine wesentliche subjektive und objektive Besserung. Von der eingeführten Jodmenge verlassen am ersten Tage nur 48%, im Ganzen nur 60,2% den Körper, es besteht also eine beträchtliche Jodretention. Die klinisch günstige Wirkung des Jods hört nach

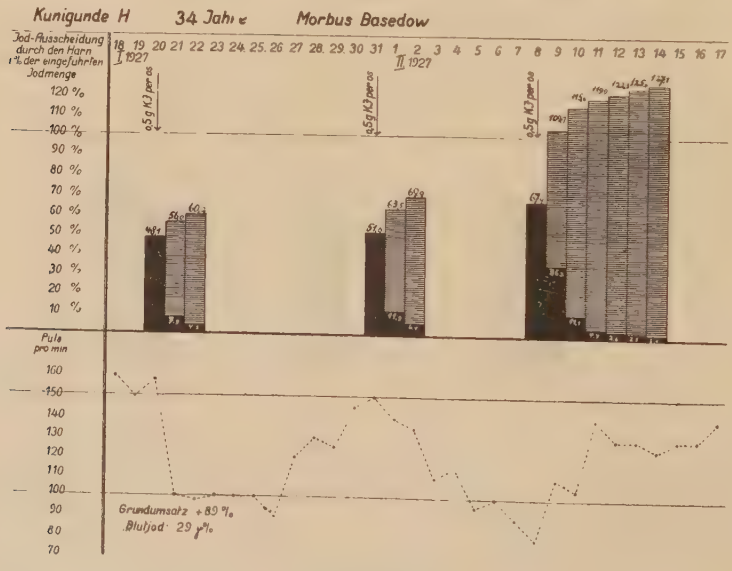


Abbildung 5.

7 Tagen auf, die Pulskurve hebt sich wieder, kann aber durch erneute Jodgabe wiederum zum Absinken gebracht werden. Auch diesmal bleibt die Jodausscheidung im Harn hinter der Norm zurück. Ein ganz anderes Bild bringt der dritte „Jodstoss". Auf die Jodgabe erfolgt eine überschiessende und lang anhaltende Jodausscheidung. Bis zu 127% der eingeführten Jodmenge werden im Harn wieder gefunden, es muss also das bei den erstmaligen Jodgaben retinierte Jod mobilisiert und zur Ausscheidung gebracht worden sein. Nunmehr fehlte auch die klinisch günstige Wirkung.

In der hier gezeigten Weise reagierten von zwölf Basedowfällen acht. Vier Fälle zeigten einen anderen Reaktionstypus; dies soll Ihnen Bild 6 demonstrieren:

Auf die Jodgabe erfolgt sofort eine klinische Verschlechterung, die Pulskurve steigt an, die motorische Unruhe nimmt zu. Diesmal

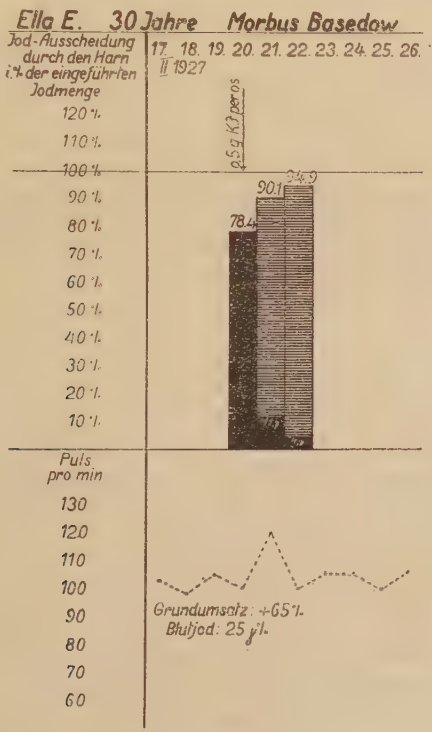


Abbildung 6.

im Harn von vorneherein eine vermehrte Jodausschwemmung: am ersten Tag eliminiert der Körper bereits 78,4%, im Ganzen 94,9% des eingeführten Jods durch den Harn; wenn man berücksichtigt, dass auch noch durch andere Körperexkrete Jod ausgeschieden

wird, kann man annehmen, dass die gesamte eingeführte Jodmenge innerhalb 3 Tagen den Körper verlassen hat.

Hatten unsere Jodstoffwechseluntersuchungen bei Basedowikern zunächst nur physiologische Ziele, so zeitigte das Parallelgehen der klinischen Reaktion auf die Jodgabe mit dem abwegigen Verhalten in der Jodausscheidung auch in klinisch-therapeutischer Hinsicht überraschende Ergebnisse. Während bei der Therapie des Morbus-Basedow mit hohen Joddosen, wie sie Plummer aus Rochester angibt und wie sie dem Plummer'schen Beispiel folgend Falta und Biedl empfiehlt, die Joddosis allein von der klinischen Empirie diktiert wird, gibt uns der Jodstoffwechselversuch von vorneherein Richtlinien für eine individuell abgestufte Joddosierung und lässt uns jene Fälle, welche Jod nicht vertragen, von der Jodbehandlung rechtzeitig ausscheiden.

Bemerkungen über Basedow und Myxödem und zur pathologischen Physiologie der Schilddrüse.

Von Prof. Oswald, Zürich.

Aus der grossen Summe von Diskussionspunkten, die sich aus den Referaten ergeben, möchte ich einige herausgreifen. Zunächst hat mich die Mitteilung von Herrn Breitner ausserordentlich interessiert. Herr Breitner ist zu einem Standpunkt gelangt, den ich schon seit 15 Jahren vertrete, nämlich dass in der Aetiologie des Basedow der Hypertonie des vegetativen Nervensystems eine wichtige Rolle beizumessen ist. Es ist umso erfreulicher, diese Auffassung von einem Chirurgen vertreten zu sehen, als gerade die Chirurgen sich bisher mit wenigen Ausnahmen ihr gegenüber ablehnend verhalten haben. Um eine dispositionelle Ueberempfindlichkeit des vegetativen Nervenapparates, eine Hypervegetatonie, kommen wir aber nicht herum. Das zeigen uns die Tierversuche und das zeigen uns die Beobachtungen am Menschen. Ein Mensch mit normal ansprechendem Nervensystem reagiert nie, auch auf Zufuhr grösserer Mengen von Schilddrüsenhormon nicht, mit Basedowsymptomen. Alle jene, die mit solchen Symptomen die Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten beantworten, zeigen eine klinisch oder pharmakologisch nachweisbare verminderte Reizschwelle ihrer vegetativen Nerven. Ebenso besteht beim genuinen Basedow vor dem Ausbruch des Leidens stets eine Hypervegetatonie. Das Experimentum crucis dieser Auffassung wird durch jene Fälle verwirk-

licht, wo eine namhafte Struma innerhalb kurzer Zeit unter dem Einfluss einer Jodkur vertrieben wird, ohne dass es zu thyreotoxischen Erscheinungen kommt. Ich habe prägnante Fälle dieser Art beobachtet. Ich erwähne den Fall eines 64jährigen Herrn, der mit einer mächtigen Struma behaftet war, die durch eine (freilich nicht durch mich veranlasste) energische Jodkur in kurzer Zeit vertrieben wurde, so dass am Hals nur noch ein leerer Hautsack vorhanden war, in dem eine Frauenfaust bequem Platz gefunden hätte, ohne dass auch nicht die geringsten Zeichen einer Hyperthyreose sich manifestiert hätten. Die genaue Untersuchung des Patienten hat ein ganz normal ansprechendes Nervensystem ergeben. Der Patient war Landgutbesitzer und hat von jeher ein sehr hygienisches Leben geführt. Ein Hyperneurotoniker hätte unter den gleichen Umständen den vollendesten Jodbasedow verwirklicht. Die grosse Bedeutung des Zustandes des vegetativen Nervensystems stimmt mit der aus den Referaten sich ergebenden Tatsache überein, dass der Hyperthyreose kein typisches histologisches Bild entspricht. Bei der gleichen histologischen Beschaffenheit kann klinisch eine Hyperthyreose bestehen oder auch nicht. Ein wichtiger genetischer Faktor liegt eben ausserhalb der Schilddrüse. Sie ist gar nicht für alles verantwortlich. Eine ähnliche Diskrepanz liegt in dem paradoxen gleichzeitigen Vorkommen von Basedow- und Myxoedemsymptomen beim gleichen Individuum. Die reine thyreogene Auffassung kann hierfür keine Erklärung geben, wenn sie nicht zu phantastischen Hilfshypothesen greifen will. Eine befriedigende Erklärung lässt sich aber geben, wenn wir eben die Hypervegetatonie nicht als ein ausschliessliches Angebinde des Basedow ansehen und namentlich wenn wir in der Hypervegetatonie eine dispositionelle, dem Ausbruch des Basedow vorausgehende Erscheinung erblicken. Wenn ein Basedow in Myxoedem übergeht, und Tachykardie, Dermographismus, allgemeine Nervosität usw. noch bei vollausgebildetem Myxoedem weiter bestenen, so handelt es sich eben nicht um Basedowsymptome, sondern um den Ausdruck einer schon vor dem Basedow, wenn auch naturgemäss geringeren, vorhanden gewesenen Hypervegetatonie.

Wir finden hypervegetatonische Merkmale auch bei Hypothyreotikern, die nie an Basedow gelitten haben, z. B. beim endemischen infantilen Myxoedem. Hier kann man gewiss nicht von Basedowsymptomen reden. Freilich hat man sich für das nicht selten bei frustranen und voll ausgebildeten Formen von Myxoedem beobachtete, sich ablösende und teilweise sich überschichtende Auftreten sogen. h y p e r- und h y p othyreotischer Symptome

eine Erklärung durch das Aufstellen des Begriffes der instabilité thyroïdienne leicht gemacht. Vom Standpunkt der reinen thyreogenen Theorie, von welchem aus er aber aufgestellt wurde, ist er ein Ding der Unmöglichkeit, da ein so geringes Plus an Schilddrüsenfunktion, wie es notwendig ist, damit es nach kurzer Zeit in Unterfunktion übergehen und abwechselnd wieder zurückkehren und wieder in Unterfunktion übergehen kann, beim gesunden, nicht neurohypertonischen Menschen niemals hypervegetatonische Erscheinungen auslösen wird. Es ist also auch hier die Notwendigkeit eines extrathyreoidalen Momentes erwiesen, d. h. die sogenannten hyperthyreotischen Symptome sind für sich entstandene, nicht thyreogene Erscheinungen.

Auch auf die Struma selbst, wenigstens die Basedow- und basedowifizierte Struma macht sich, freilich in einer andern Hinsicht, ein Einfluss des Nervensystems geltend. Es ist eine häufig zu beobachtende Tatsache, dass mit der Verschlimmerung des Reizzustandes der Nerven das Volumen der Struma rapid zunimmt und bei der Besserung ebenso rapid abnimmt. Hier handelt es sich in erster Linie um einen Einfluss auf den Füllungszustand der Gefässe. Die bei uns zu beobachtenden Herbstkröpfe sind solche Anschwellungen auf Grund des durch das Föhnwetter verschlimmerten Nervenzustandes.

Ich habe von endemischem infantilen Myxoedem gesprochen. Ich möchte diesen Begriff kurz klarlegen. Ich habe schon in früheren Publikationen darauf hingewiesen, dass das was wir als endemischen Kretinismus bezeichnen, mindestens zwei verschiedene Zustände umfasst, ein dem sporadischen infantilen Myxoedem durchaus identisches Leiden, bei dem die Schilddrüse hypoplastisch ist, und den Kropfkretinismus, umfassend die mit Kropf behafteten Kretinen, an denen die Merkmale des Myxoedems kaum oder nur wenig ausgeprägt sind. Diese beiden Kategorien reagieren nun ganz verschieden auf Schilddrüsenmedikation. Die erstere, die thyreohypoplastischen Kretinen umfassend, wie ich sie genannt habe, oder wie sie auch zweckmässig zu nennen sind, die endemisch-infantilen Myxoedematösen reagieren in ausserordentlich günstiger, oft glänzender Weise auf Schilddrüsenbehandlung, die thyreohyperplastischen Kretinen, oder Kropfkretinen, reagieren so gut wie nicht. Obschon ich mir nun bewusst bin, dass pathologisch-anatomisch die Thyreoidea bei beiden Kategorien keinen prinzipiellen Unterschied erkennen lässt, möchte ich doch rein klinisch eine Trennung zwischen beiden Gruppen vornehmen, wenn auch nur in dem Sinne, dass sie End-

glieder einer und der selben Reihenfolge darstellen. Ich möchte noch bemerken, dass die Kropfkretinen prozentual häufiger sind im Zentrum unserer Alpenendemie (so im Kanton Bern und Aargau) als mehr an der Peripherie (im Kanton Zürich und der Ostschweiz). Wir haben Grund, die Kropfkretinen als die am stärksten Geschädigten anzusehen. Ich möchte die Köperschädigungen, wie sie am Kropfkretinen zu treffen sind, nicht etwa einem qualitativ veränderten Schilddrüsensekret, das sich aus allgemein-biologischen Gründen nicht gut annehmen lässt, sondern Gewebsprodukten aus dem atrophisch-degenerierten Strumagewebe zur Last legen, etwa wie sie vom Karzinom ausgehen, möchte aber diese Annahme nur als Arbeitshypothese aufgefasst wissen.

Was die Annahme einer Mutiplizität von Schilddrüsensekreten anbelangt, wie sie in der Literatur vielfach zur Erklärung des Basedow und anderer Zustände herangezogen wird, so erscheint sie mir aus dem Grunde nicht annehmbar, weil einerseits das Thyreoglobulin das Myxoedem heilt und andererseits Basedowstrumaextrakt und auch daraus gewonnenes Thyreoglobulin bei (gesunden) Tieren keinen Basedow erzeugt. Die Anerkennung der genetischen Bedeutung einer praeexistenten Hypervegetatonie bei Basedow enthebt uns der Annahme einer so problematischen und zwangsläufig durch nichts erwiesenen «Dysfunktion» der Schilddrüse.

Die Tatsache, dass Jod den genuinen Basedow zu bessern vermag, den sekundären Basedow dagegen verschlimmert, scheint mir in den resorptionsfördernden Eigenschaften des Jods ihre Erklärung zu finden. Beim genuinen Basedow wird die Proliferierung der Schilddrüsenepithelien gehemmt, beim sekundären Basedow wird die Resorption des abgelagerten Kolloids gefördert. Durch den gleichen Prozess wird im ersteren Fall weniger, im zweiten mehr Schilddrüsenhormon in den Kreislauf ergossen.

In Bezug auf das Thyroxin möchte ich bemerken, dass es wohl die stoffwechselfördernden Eigenschaften des Schilddrüsenhormons, auch seine wachstumsfördernden, diuretischen und noch andere Eigenschaften hat, nicht aber die Eigenschaft, die Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems zu erhöhen, die dem vollen Schilddrüsenextrakt, ebenso dem Thyreoglobulin zukommt. Es ist darum nicht als das volle Schilddrüsenhormon anzusehen. Uebrigens kommt es als solches in der Schilddrüse nicht vor, sondern stellt ein tiefes Abbauprodukt des Thyreoglobulins dar, als eine der vielen das Thyreoglobulin wie andere Eiweisskörper zusammensetzenden Aminosäuren, freilich (aber vielleicht nur durch seinen Jodgehalt) typisch für Thyreoglobulin.

Bemerkungen

zur pathologischen Physiologie der Strumen.

Von Johan Holst, Oslo (Norwegen).

Zu der Kropffrage im funktionellen und physiologischen Sinne gehört, soweit ich ersehen kann, nicht nur das Studium der Funktion und Physiologie der Kröpfe, sondern auch das Studium der Reaktion des Organismus auf die Funktionsänderungen der kropfigen Schilddrüse. Denn der menschliche Organismus ist doch das beste und das praktisch wichtigste Testobjekt für die Funktionsänderungen der menschlichen Schilddrüse. Dies tritt besonders deutlich bei den Thyreotoxikosen zutage. Unter Thyreotoxikosen verstehe ich leichten Hyperthyreodismus wie auch die Syndrome, die Basedow'sche, Graves'sche oder Flajanische Krankheit genannt werden, und auch die «Forme fruste» dieser Syndrome, sofern sie thyreogenen Ursprungs sind.

Das klinische Bild einer Thyreotoxikose muss als das Produkt zweier Faktoren angesehen werden. Der eine Faktor ist die Einwirkung der Produkte der kranken Schilddrüse auf den Organismus, der andre ist die Reaktion des Organismus auf diese Einwirkung.

Diese Reaktion des Organismus auf die Thyreotoxikose ist bei den verschiedenen Menschen verschieden. Dies wird am besten offenbar in den allerleichtesten Fällen, wo die Thyreotoxikose noch latent ist, d. h. wo die Thyreotoxikose noch nicht die Reizschwelle der klinischen Symptome überschritten hat und darum keine klinischen Symptome zeigt, doch aber durch den erhöhten Grundumsatz nachgewiesen werden kann. Die Erhöhung des Grundumsatzes kann als ein Gesamtausdruck der durch die Thyreotoxikose verursachten Veränderungen, und insofern als ein zahlenmässiges Mass für den Grad der Thyreotoxikose angesehen werden. Die Reizschwelle der klinischen Symptome wird durch die Stoffwechselzahl (Grundumsatzzahl) angegeben, bei der die ersten nachweisbaren klinischen Symptome auftreten. Unter dieser Zahl ist die Thyreotoxikose latent, darüber ist sie manifest. Dieses Verhalten wird in der in der Abbildung I angebenen Kurve veranschaulicht.

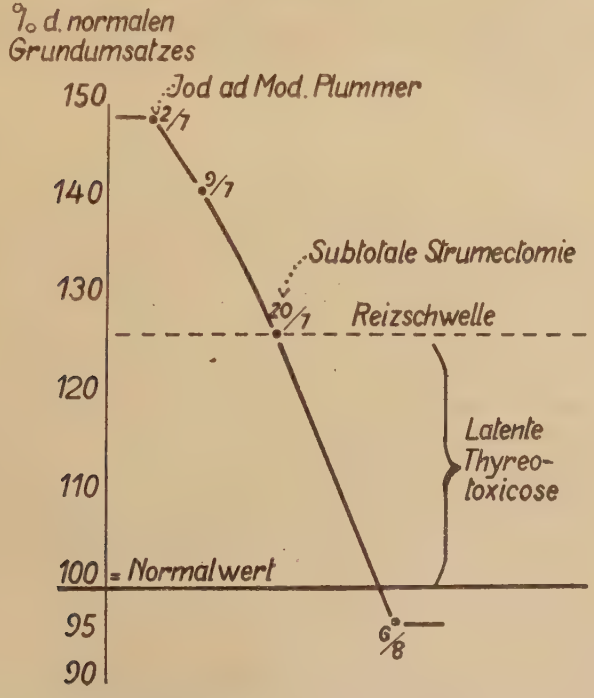
Die Reizschwelle der klinischen Thyreotoxikosesymptome liegt bei den einzelnen Menschen auf verschiedener Höhe.

Fälle von derartigen latenten Thyreotoxikosen habe ich bei Kropfträgern unsrer Kropfendemien mehrmals nachgewiesen. Dass die Erhöhung des Grundumsatzes in diesen Fällen thyreogenen Ursprungs war, wurde dadurch bewiesen, dass der Grundumsatz nach der Kropfresektion wieder normal wurde.

Am deutlichsten lässt sich jedoch diese bei verschiedenen Individuen auf verschiedener Höhe liegende Reizschwelle in solchen Fällen erkennen, wo die klinische Thyreotoxikose durch irgend eine Behandlung — z. B. präoperative Jodbehandlung und Operation — binnen kurzer Zeit geheilt wird.

Kontrolliert man den Grundumsatz solcher Kranken während ihrer Besserung, so sieht man, dass die klinischen Symptome in einzelnen Fällen, z. B. schon bei einem Grundumsatz von 130% des Normalen verschwinden, in den meisten Fällen jedoch erst bei einem Grundumsatz von etwa 120% des Normalen und nur zu seltnen Malen bei einem Grundumsatz von 110% des Normalen. Als Beispiele hierfür mögen die beiden folgenden Fälle dienen.

Abbildung I.



Frl. E. S., Stoffwechselkurve.

Frl. E. S., 24 Jahre. Patientin kam in die Klinik mit klinischen Symptomen einer ausgesprochenen primären Thyreotoxikose («genuinem Basedow»). Grundumsatz 148% des Normalen. Nach 11-tägiger präoperativer Jodbehandlung (Sol. Lugoli, 10 Tropfen 4 Mal täglich) war sie klinisch symptomenfrei. Der Grundumsatz betrug nunmehr 126% des Normalen. Die Reizschwelle der klinischen Symptome wurde also durch diese Ziffer, 126%, angezeigt.

Nach einer subtotalen Strumektomie sank der Grundumsatz im Laufe von 3 Wochen bis auf 94% des Normalen (s. Abbildung I.)

Frl. K. M. Mittelschwere primäre Thyreotoxikose. Grundumsatz 152% des Normalen. Nach präoperativer Jodbehandlung und subtotaler Strumektomie wurde sie symptomenfrei; Grundumsatz 98% des Normalen. Hierauf erkrankte sie an einer schweren Influenza, und während der Rekonvalszenz nach dieser Krankheit traten wiederum leichte klinische thyreotoxische Erscheinungen auf mit einem Grundumsatz von 128% des Normalen. Die Thyreotoxikose war also wiederum über die Reizschwelle der klinischen Symptome gestiegen. Nach einer sechswöchentlichen Ruhekur verschwanden die klinischen Symptome bei einem Grundumsatz von 123%; hier lag also für diese Kranke die Reizschwelle der klinischen Symptome. Die Kranke bekam nunmehr einmal täglich 2 Tropfen Sol. Lugoli, und der Grundumsatz fiel langsam bis zum Normalen.

Wenn man das klinische Bild einer Thyreotoxikose von den hier angedeuteten Gesichtspunkten aus beschaut, nämlich einerseits als das Produkt der thyreotoxischen Einwirkung auf den Organismus, anderseits als die Reaktion des Organismus auf diese Einwirkung, dann lassen sich einige der Fälle, wo sich das klinische Bild der Thyreotoxikose einseitig entwickelt, erklären. Ich denke z. B. an die Fälle, wo nur oder wesentlich Herzsymptome zutage treten, oder wo sich nur oder wesentlich Diarrhoe einstellt. In den ausgesprochensten Formen kann man derartige Fälle als monosymptomatische Thyreotoxikose bezeichnen. Einige von diesen Fällen können in folgender Weise erklärt werden:

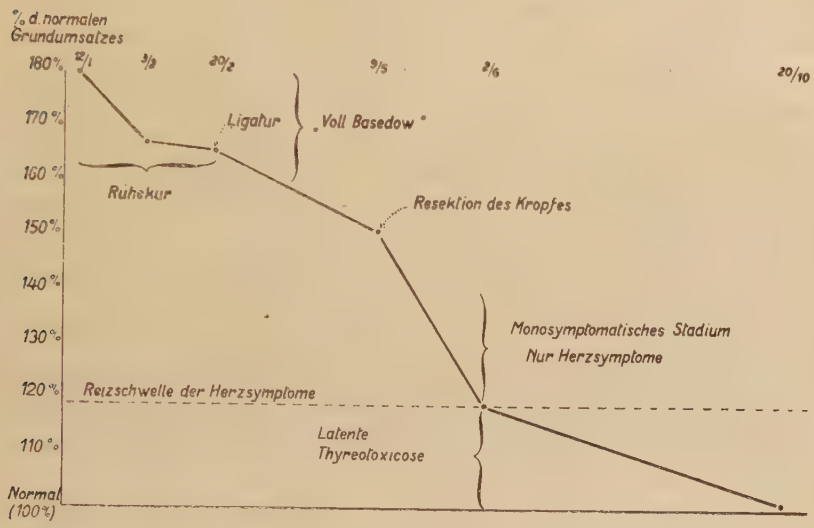
Ebenso wie die Reizschwelle der thyreotoxischen Einwirkungen bei den einzelnen Menschen auf verschiedener Höhe liegt, so liegen auch die Reizschwellen der verschiedenen Organsymptome ein und desselben Menschen auf verschiedener Höhe.

Dass dies nicht nur als Theorie anzusehen ist, zeigt der folgende Fall (Frau S).

Die Kranke kam in die Klinik unter dem klassischen Bilde eines «Vollbasedow» und zwar mit einem Grundumsatz von 180%

des Normalen. Nachdem durch die operative Behandlung eine Herabsetzung des Grundumsatzes stattgefunden hatte, trat die Krankheit in ein Stadium, wo sich von den klinischen Symptomen nur noch die Herzsymptome äusserten. Die Thyreotoxikose war in ein monosymptomatisches Stadium gebracht worden. Als der Grundumsatz bis auf 119% des Normalen gesunken war, verschwanden auch die Herzsymptome, die Thyreotoxikose war mithin in das latente Stadium übergeführt (Abbildung II).

Abbildung II.



Frau S., Stoffwechselkurve.

Die, wenn man so sagen darf, qualitativen Verschiedenheiten im klinischen Bild der einzelnen Tyreotoxikosen, sind kaum nur durch die verschiedenartige individuelle Reaktion auf die thyreotoxische Einwirkung bedingt; sie sind wahrscheinlich auch von qualitativen Varietäten der Strumafunktion abhängig. So möchte ich betonen, dass wir besonders an operierten Thyreotoxikosen einige Beobachtungen gemacht haben, die vielleicht für einen relativen Dysthyreoidismus im Sinne de Quervains sprechen könnten. Auf diese Seite der Frage hier näher einzugehen, ist nicht meine Absicht, ich habe nur auf die Bedeutung der individuell verschiedenen Reaktionen des Organismus auf die Thyreotoxikose hinweisen wollen.

Die Bedeutung der extrathyreogenen Faktoren für die Pathogenese der Thyreotoxikosen ist vielfach erörtert worden. Besonders wird von Vielen für die Entwicklung eines klinischen «Vollbase-

dow eine degenerative Anlage als unbedingt notwendig hervorgehoben. Die hier erwähnten Untersuchungen stehen mit dieser Auffassung teilweise in Einklang. Denn es ist wohl anzunehmen, dass eine neuropathische Person viel stärker auf die thyreotoxische Einwirkung reagieren wird als eine Person mit ursprünglich normaler Konstitution. Ich sage ursprünglich normaler, weil sich bei jedem Menschen, infolge der generellen Wirkung der thyreotoxischen Produkte, bei längerer Dauer einer Thyreotoxikose sekundäre thyreogene Konstitutionsschäden entwickeln müssen. Die Auffassung aber, dass das klinische Bild eines genuinen Basedow nur auf der Grundlage einer degenerativen Anlage entwickelt werden könne, ist, glaube ich, durch die Ergebnisse der subtotalen Strumektomie der letzten Jahre widerlegt worden. Es ist doch jetzt bewiesen, dass ein Kranker mit Vollbasedow durch die subtotale Strumektomie — zwar nicht immer — aber doch in vielen Fällen geheilt, und zu einem gesunden, kräftigen, in jeder Hinsicht normalen Menschen gemacht werden kann. Dies wäre kaum möglich, wenn sich die Krankheit in diesen Fällen auf Grund einer angeborenen, neuropathisch-degenerativen Anlage entwickelt hätte.

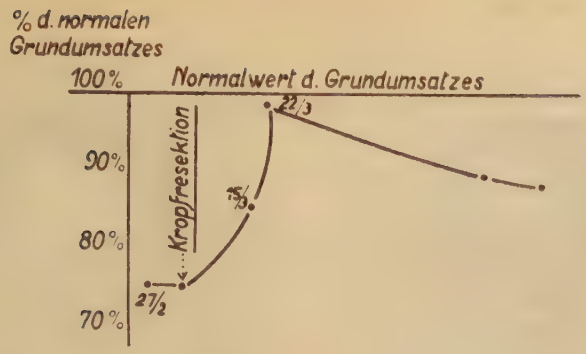
Zuletzt möchte ich noch in aller Kürze eine Beobachtung mitteilen, die vielleicht für die prinzipielle Auffassung der Funktionsstörung bei gewissen Formen von Myxödem Bedeutung haben könnte.

Vor 1½ Jahren wurde in unserer Klinik ein 20jähriges Mädchen aus Kropfgegend mit Myxödem aufgenommen — der einzige Fall von Myxödem bei Kropf, den ich in den letzten vier Jahren in Norwegen gesehen habe. Sie kam aber nicht wegen ihres Myxödems, sondern um gegen Drucksymptome Hilfe zu suchen.

Diese Drucksymptome wurden durch eine grosse Resektionsenukleation beseitigt. Der Einfluss dieser Operation auf das Myxödem der Kranken war erstaunlich und lässt sich am besten durch eine Grundumsatzkurve und durch Photographien der Kranken vor und nach der Operation veranschaulichen (Abbildg. III, IV, V).

Vor der Operation lag der Grundumsatz 26% unter dem Normalwert. Es bestand also eine, den klinischen Symptomen entsprechende, bedeutende Herabsetzung der Funktion. Vierzehn Tage nach der Operation war der Grundumsatz auf das Normale gestiegen. Im Laufe der folgenden Zeit fiel er wieder etwas ab, doch hielt er sich stets höher als vor der Operation (auf 88% des Normalen) und reichte hin, um die klinischen Myxödemsymptome fernzuhalten.

Abbildung III.



Myxoedemfall, Stoffwechselkurve.

Wie ist nun diese scheinbar paradoxale Steigerung der Funktion nach Entfernung einer grossen Menge Kropfgewebe zu erklären? Meiner Meinung nach ist folgendes anzunehmen: Es lag in diesem Falle ein Knotenkropf mit vorwiegend parenchymatösen Knoten und ziemlich ausgesprochenen, regressiven, bindegewebigen Veränderungen vor. Die Knotenkapsel war derb und fest. Man kann sich nun sehr wohl denken, dass früher von diesen bindegewebigen Kapseln eingeschlossenes Parenchym durch die teilweise Entfernung einiger der Knoten befreit worden ist. Es ist also sozusagen eine Dekapsulation gemacht worden. Daher die Funktionssteigerung.

Wenn diese Betrachtung richtig ist, hätten wir hier ein Beispiel dafür, dass Myxödem bei funktionsfähigem Schilddrüsenparenchym durch die mangelhafte Resorption des Schilddrüsensekrets verursacht werden kann.

Diese Auffassung steht mit einer andern Beobachtung, die ich an strumektomierten Kranken gemacht habe, in Einklang. In den ersten Tagen nach der Strumektomie enthält das Wundsekret des Kropfbettes grössere Mengen spezifischer Schilddrüsenstoffe, denn im Kaulquappenversuch zeigt es eine typische Schilddrüsenwirkung. Kontrollblut aus der Armvene zeigt keine derartige Wirkung.

In der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift 1921, Bd. 51, Nr. 50, S. 1153 hat Professor J. H o t z in einem interessanten Aufsatz einen Fall beschrieben, der dem unsrigen zwar etwas ähnlich, doch nicht analog ist. Es handelte sich um ein geistig zurückgebliebenes kleines Mädchen mit kretinösen Stigmata und Struma diffusa parenchymatosa (in unserm Fall lag ein Knotenkropf vor, die

Abbildung IV.

Myxoedemfall vor Operation.

Abbildung V.

Myxoedemfall, 3/4 Jahre nach Operation. Schilddrüsentabletten sind *nicht* benützt worden.

Kranke war myxödematös, aber keine Kretine). Nach einer umfangreichen, doppelseitigen Kropfresektion wurde das kleine Mädchen geistig völlig verändert und die übrigen kretinoiden Symptome gebessert. Das Längenwachstum nahm zu, ohne doch normal zu werden. Professor Hotz erklärt diesen Fall dahin, dass durch die Resektion «dysfunktionierendes» Gewebe entfernt worden sei. Eine ähnliche Erklärung wäre wohl auch in unserm Fall nicht ausgeschlossen, doch halte ich sie für weniger wahrscheinlich.

Unser Fall zeigt besonders deutlich, dass auch die Hypothyreose ein ähnliches latentes Stadium hat wie die Tyreotoxikose (Hyperthyreose). Bei einem Grundumsatz von 74% bestanden klinische Myxödemsymptome in ausgesprochener Weise. Bei einem Grundumsatz von 88% war kein Myxödem vorhanden und es waren auch sonst keine klinischen Symptome von Hyperthyreose nachweisbar.

Dass es auch bei Hyperthyreose ein derartiges latentes Stadium gibt, davon können wir uns besonders oft bei denen unsrer Thyreotoxikose-Kranken überzeugen, die mit subtotaler Strumektomie

operiert werden. Nach der Operation habe ich in diesen Fällen oft einen Grundumsatz von 90%, bisweilen von 85% des Normalen beobachtet, ohne irgendwelche klinische Hypothyreosesymptome wahrzunehmen. Deutliche Myxödemsymptome treten meist erst bei einem Grundumsatz niedriger als 80% auf.

Zur pathologischen Physiologie der Schilddrüse.

Prof. A. Biedl, Prag.

In den vorangehenden Aussprachen ist doch bruchstückweise so viel über die normale und pathologische Physiologie der Schilddrüse vorgebracht worden, dass ich es für angezeigt halte, zu dieser Frage einige Bemerkungen zu machen. Vorher sei nochmals ausdrücklich betont, dass ich von Herrn Lubarsch missverstanden wurde, wenn er meinte, ich hätte den Morphologen die Berechtigung abgesprochen, über Fragen der Funktion mitzusprechen. Gerade das Gegenteil ist meine Auffassung. Wieviel die Morphologie zur Klärung der Funktion beitragen kann, zeigen ja gerade die schönen Ergebnisse von Williamson, die wir in der Ausstellung bewundern können. Die Funktion zu ergründen, den Funktionszustand festzustellen, ist das Bestreben und die Aufgabe jedes biologisch denkenden Mediziners, der pathologische Morphologe steht an erster Stelle in dieser Schar der Funktionsforscher. Meines Erachtens ist er aber bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse noch nicht in der Lage, den Funktionszustand aus dem morphologischen Bilde allein mit Sicherheit festzustellen.

Ich muss es ausserordentlich bedauern, dass bei dieser Konferenz ein ausführliches Referat über unsere Kenntnisse in der Physiologie der Schilddrüse fehlt; insbesondere an einem Orte wie Bern, wo an der Universität ein so hervorragnder Kenner und Forscher gerade dieses Gebietes wie Asher wirkt. Die letzten Jahre brachten so wesentliche Fortschritte auf diesem Gebiete — es sei aus vielen andern nur an die Reindarstellung und Synthese des Thyroxins, an die genauer studierten Beziehungen der Schilddrüse zu den übrigen Inkretorganen erinnert — dass wir auch für das Kropfproblem neue Aufklärungen erwarten dürfen. Bezüglich des Thyroxins möchte ich mir die Bemerkung erlauben, dass ich in Uebereinstimmung mit F. Müller auf Grund klinischer Erfahrungen und experimenteller Untersuchungen auch der Mei-

nung bin, dass wir in dieser Substanz einen wichtigen und wesentlichen, aber keineswegs den einzigen Wirkstoff der Schilddrüse erblicken dürfen.

Die Beziehungen des Schilddrüseninkrets zum Stoffwechsel, die wichtige Rolle, welche dieses Inkret in der Regulation des normalen und pathologischen Stoffwechsels spielt, müssen weitgehend berücksichtigt werden, damit wir dem Kropfproblem in seiner Bedeutung für den gesamten Organismus näher treten können. Untersuchungen in meinem Laboratorium konnten zeigen, dass wir heute bereits in der Lage sind, nicht nur den Grundumsatz, sondern auch den viel wichtigeren Gesamtumsatz wenigstens bei Tieren zahlenmässig zu erfassen.

Die Physiologie der Schilddrüse, das Verhalten des Organs dem Jod gegenüber, wird die tragfähige Basis bilden für die Jodprophylaxe und Therapie des Kropfes, die ja schon bisher so schöne Resultate gezeitigt hat. Vom näheren Studium der Jodwirkung erwarten wir auch Aufschlüsse über die praktisch ja schon weitgehend geklärte Frage der therapeutischen Beeinflussbarkeit des Morbus Basedowii durch sogenannte grosse Jodgaben, die ja eigentlich gegenüber den sonst angewandten Jodmengen doch als geringe anzusehen sind. Die von Neisser vorgeschlagene und von Plummer in grösserem Ausmasse in Verwendung gezogene Lugol-Medikation führt bei echtem Morbus Basedowii zu unerwartet günstigen Resultaten. Die Einteilung des hyperthyreotischen Kropfes in einen toxic- und exophthalmic goiter halte ich zwar weder für durchführbar noch für richtig, doch muss ich auf Grund ausgedehnter eigener Erfahrungen die Differenzierbarkeit verschiedener Kropfformen nach ihrem Verhalten zur Jod-Medikation selbst hervorheben. Genauer gesagt, handelt es sich aber nicht um verschiedene Kropfformen, sondern um verschiedene Individuen als Kropfträger. Meines Erachtens ist der Basedow eine Hyperthyreose bei konstitutionell besonders veranlagten Individuen. Nicht die Verschiedenheit der Thyreoidea-Funktion, sondern die Verschiedenheit der Erfolgsorgane, in unserem Falle des Gesamtorganismus, entscheidet darüber, ob jemand bei einer Mehrproduktion von Schilddrüsensekret mit einer simplen Hyperthyreose oder mit einem echten Basedow antwortet. (Anmerkung bei der Niederschrift: Hier sei ausdrücklich auf die bedeutsamen Arbeiten der Asher'schen Schule, sowie auf neuere von H. Zondek hingewiesen, die zeigen, dass für die Wirkung eines Inkrets das Milieu und die Beschaffenheit der Erfolgsorgane massgebend ist.) Wenn Oswald auf die Bedeutung des Nerven-

systems bei der Entstehung des hyperthyreotischen Krankheitsbildes besonders hinweist, so hat er einen der Faktoren genannt, die zweifellos eine grosse Rolle spielen. Das Nervensystem ist jedoch nur ein Teilfaktor neben vielen anderen in dem Komplex, den ich unter der Bezeichnung Konstitution oder Körperverfassung zusammenfassen will.

Bedeutung des Erfolgorgans.

Von Prof. W. His, Berlin.

Bei Betrachtung der pathologischen Physiologie darf man nicht ausser Acht lassen, dass Art und Menge des Schilddrüsenprodukts allein die Wirkung nicht bestimmen; für diese kommt als gleich wichtig die Beschaffenheit des Erfolgsorgans in Betracht; das hat H. Zondek eingehend erwiesen und man darf an diesen Feststellungen nicht vorübergehen, wenn sie auch das Problem nicht lösen, sondern nur verschieben.

Diskussionsbemerkung zur Morphologie und Funktion der Struma und zur Jodwirkung.

Von Dr. F. Merke, Sekundärarzt der chirurg. Universitätsklinik Basel.

Zunächst möchte ich anknüpfen an die abschliessenden Ausführungen von Herrn Aschoff über die funktionelle Wertigkeit der verschiedenen Formen der endemischen Strumen. Herr Aschoff bezeichnete einzig die proliferierende diffuse Kolloidstruma als überfunktionierend, während alle übrigen Formen keine Zeichen gesteigerter oder herabgesetzter Funktion zeigen sollen. Das entspricht auch vollkommen unserer klinischen Erfahrung. Herr de Quervain fasste sie in seiner tabellarischen Zusammenstellung in einer ersten Gruppe als euthyreotische Formen der endemischen Struma zusammen, welche weder hypo- noch hyperthyreotische Symptome aufweisen; man nannte sie früher «Struma simplex». Ihr Grundumsatz ist «normal». Unter einem «normalen» Grundumsatz verstehen wir einen solchen von —10% bis +15%. Nun wissen wir heute aber noch nicht einmal, worauf

beim kropffreien Individuum diese noch in den Normalbereich fallenden individuellen Unterschiede in der Grundumsatzhöhe beruhen. Es könnte sich sowohl um Tonusdifferenzen im vegetativen Nervensystem wie um individuelle Funktionsunterschiede der «normalen» Schilddrüse oder um Unterschiede in der Sekretempfindlichkeit des Organismus handeln. Im Kropfendemiegebiet aber, wo wir täglich die endemischen Strumen zur Operation und damit zur funktionellen und histologischen Untersuchung bekommen, drängt sich die Ueberlegung auf, ob diese Unterschiede innerhalb der sogenannten «Norm» bei Kropfigen eventuell doch auf der besonderen histologischen Struktur der euthyreotischen Strumen beruhen. Unsere eigenen, sehr zahlreichen Gasstoffwechseluntersuchungen bei solchen Strumen haben zwar eine erhebliche Steigerung der einzelnen Werte ergeben, die Mittelwerte scheinen aber doch in einer bestimmten Beziehung zur histologischen Eigenart der betreffenden Strumen zu stehen. Wir fanden eine zunehmende funktionelle Wertigkeit von der Struma nodosa mikrofollicularis und makrofollicularis und parenchymatosa zur einfachen diffusen und endlich zur diffusen proliferierenden Kolloidstruma. Diese Beobachtungen stimmen überein mit denjenigen von Wegelin und Abelin und der de Quervain'schen Schule, nach denen im biologischen Versuch die Struma colloides diffusa stärker wirksam ist als die Struma diffusa parenchymatosa. Bei der proliferierenden diffusen Kolloidstruma fanden wir wenige normale, zahlreiche leicht, einzelne stark erhöhte Grundumsatzwerte, der Mittelwert (+18%) steht in unserem Material (Basel) schon über der oberen Grenze der Norm. Eine Tendenz zur Hyperfunktion können wir somit dieser Strumaform nicht absprechen und dürfen sie deshalb mit Herrn Aschoff (Freiburg) zu den überwertigen Strumaformen zählen. Auch in Danzig (Herr Feldmann) scheint diese Strumaform hyperthyreotische Symptome auszulösen, während sie in Holland (Herr Josselin de Jong) sich funktionell normal verhalten soll. Wir möchten jedoch auch an dieser Stelle darauf hinweisen, dass u. E. die Berechtigung von Hyperfunktion zu sprechen nur dann gegeben ist, wenn eine Grundumsatzerhöhung nachgewiesen ist. Die leichten hyperthyreotischen klinischen Symptome sind viel zu unbestimmt, zu wenig fassbar und ihre Einschätzung hängt viel zu sehr vom persönlichen Ermessen des Beobachters ab, als dass sie prinzipiell als Ausdruck einer Hyperfunktion gewertet werden dürften. Ebenso wie trotz ihrem Vorhandensein ein normaler Grundumsatz gefunden werden kann, so kann trotz ihrem Fehlen der Grundumsatz

erhöht sein. Das einzige zuverlässige Kriterium der Funktion ist auch bei der endemischen euthreotischen Struma der Grundumsatz. Die systematische Grundumsatzbestimmung an einem grossen Kropfmaterial in verschiedenen Endemiegebieten wird voraussichtlich auch die Frage nach der funktionellen Wertigkeit der endemischen Struma beantworten.

Dann erlaube ich mir die Frage an Herrn Wegelin, der uns gestern im Bilde die hypothyreotische, bezw. Kretinenstrumen vorführte, ob in der hypothyreotischen Struma histologisch erkennbare Anzeichen vorhanden sind für eine Insuffizienz, bezw. verminderte Durchlässigkeit der Blutkapillaren. Es hat nämlich Herr de Quervain auch gestern wieder darauf hingewiesen, dass gerade die hypothyreote und die Struma schwerer Kretinen mit auffallend grosskalibrigen Gefässen ausgestattet ist. Ausserdem hat die de Quervain'sche Schule nachgewiesen, dass das Drüsenparenchym im biologischen Versuch meist noch wirksam ist. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen der ausgiebigen Durchblutung und der «biologischen» Wirksamkeit der hypothyreoten Struma einerseits und dem Vorhandensein von Hypothyreoidismus anderseits. Wir vermuten, dieselbe könnte auf einer degenerativen Veränderung und verminderten Durchlässigkeit der Kapillaren beruhen. Herr Jaensch hat uns heute die schon mit der Lupenvergrösserung erkennbaren Veränderungen der Kapillaren des Nagelfalzes bei Hypothyreoidismus und Kretinismus wieder vorgeführt. Diese Beobachtungen legen uns die Vermutung nahe, dass solche Kapilllarveränderungen auch in der hypothyreoten Struma vorhanden und auf ihre Funktion von nachteiligem Einfluss sein könnten. Wir sahen nämlich in einem Falle, der in der vorliegenden Nummer (35) der Schweiz. Med. Wochenschrift ausführlich beschrieben ist, nach periarterieller Sympathektomie an den beiden oberen, sehr dicken Schilddrüsengefässen eine deutliche, allerdings vorübergehende Funktionssteigerung — gemessen am Grundumsatz — eintreten. Wenn auch die Wirkung der periarteriellen Sympathektomie auf den distalen Gefässabschnitt noch keineswegs eindeutig aufgeklärt ist, so wissen wir doch, dass letztere zu einer arteriellen Hyperämie führt. Damit wäre ein besserer Säfteaustausch oder nach Herrn de Quervain eine Erniedrigung der Resorptionsschwelle ermöglicht. Unser Experiment weist also u. E. darauf hin, dass ein Teil der Unterfunktion auf ungenügender Ausnützung des noch wenig funktionierenden Gewebes infolge herabgesetzter Kapillardurchlässigkeit be-

ruhen könnte. Dabei mag die letztere sowohl ungünstig auf die Sekretproduktion als auf die Sekretabfuhr wirken.

Endlich erlauben Sie mir noch ein paar Worte zu der von Herrn Breitner so glänzend verteidigten These, dass die Wirkung der Jodzufuhr entgegengesetzt der funktionellen Richtung der Drüse erfolge.

Diese These gilt zunächst für das von Herrn Breitner herangezogene Experiment. Es lassen sich gegen die Beweiskraft desselben zwar einige Einwendungen aufführen: die zurückgelassene Drüsenhälfte wird oft traumatisch lädiert, sie liegt in einem Wundbett, es kommt nicht nur zur Sekretausschwemmung, sondern auch zur Regenerationshyperplasie, kurz es liegen nicht ganz übersichtliche, einwandfreie Verhältnisse vor. Und doch lässt sich derselbe Effekt des Jods auf die hyperrhoische Schilddrüse auch mit einer anderen Versuchsanordnung beweisen. Bringt man nämlich Ratten für längere Zeit (ca. 3—4 Monate) in den Eisschrank und hält sie dauernd bei einer Temperatur von +3° bis +4° C., so lässt sich zunächst der Vorgang der Kolloidausschwemmung sehr schön und mit absoluter Sicherheit in der ganzen, unberührten Schilddrüse nachweisen. Infolge der andauernd gesteigerten Wärmeabgabe muss auch die Wärmeproduktion andauernd gesteigert werden; es kommt zu einer erheblichen Mehranforderung an die Schilddrüse und diese führt zu einer Epithelerhöhung und Kolloidausschwemmung. Führt man nun solchen «Kälteratten» grössere Joddosen (Injektionen Lugol'scher Lösung) zu, so erkennt man schon nach wenigen Tagen in den Drüsen eine enorme Kolloidanschoppung und Epithelabplattung (Projektion von Mikrophotogrammen).

Eine glänzende Bestätigung findet die Breitner'sche These auch in der Jodwirkung auf die genuine Basedowdrüse. Wir hatten das letzte Jahr Gelegenheit, bei einer Reihe von Basedowfällen vor der Plummer'schen præoperativen Jodbehandlung Probeexcisionen aus den Drüsen zu machen und sie zu vergleichen mit den Bildern der nach der Jodierung resezierten Drüsen. Dabei ergab sich in Uebereinstimmung mit den Befunden amerikanischer Autoren (Cattel, Rienhoff) wieder in der hyperrhoischen kolloidfreien, mit hohem Epithel ausgestatteten genuinen Basedowdrüse nach der Jodzufuhr eine gewaltige Kolloidanschoppung, Jodspeicherung und fortschreitende Epithelerniedrigung (Projektion von Mikrophotogrammen). Mit dieser Kolloidanschoppung und Epithelerniedrigung erfolgt gleichzeitig ein Abfall des erhöhten Grundumsatzes.

Die Breitner'sche These, deren Gültigkeit sowohl für die erwähnten Tierversuche als den genuinen Basedow erwiesen ist, erfährt aber durch einige klinische Beobachtungen sowohl bei Hypo- als bei Hyperthyreosen gewisse Einschränkungen. Zunächst reagieren leider lange nicht alle «hyporhoischen» Kröpfe auf Jod mit einer vermehrten Sekretausschwemmung. Jod wirkt bekanntlich beim Kretinismus und Hypothyreoidismus nur selten und schwach. Das mag zuweilen an einer zu weit fortgeschrittenen Parenchymdegeneration liegen, aber auch bei histologisch geringgradiger Degeneration hat häufig das Jod auf die hyporhoische Drüse — gemessen am Grundumsatz — keine Wirkung.

Ferner hat die Erfahrung gelehrt, dass das Jod nicht bei allen Basedowfällen im Sinne der Breitner'schen Theorie entgegengesetzt der funktionellen Richtung der Drüse wirkt. Es gibt nämlich auch jodrefraktäre Hyperthyreosefälle. Worauf bei diesen las Versagen der Jodwirkung beruht, müssen erst noch weitere Untersuchungen ergeben. Auch ist daran zu erinnern, dass das Jod meist kein Absinken des Grundumsatzes bis zur Norm macht und dass bei andauernder Jodzufuhr der Grundumsatz wieder ansteigt, Diese Erscheinungen lassen sich vorläufig noch nicht befriedigend erklären.

Besonders schwierig ist das Problem der Jodwirkung beim sogenannten «Jodbasedow». Unter Jodbasedow verstehen wir hier im Endemiegebiet jene Fälle von primär atoxischem Kropf, die nach kleineren oder grösseren Joddosen oft sehr ausgesprochene toxische Symptome zeigen. Der Jodbasedow hat also nichts zu tun mit dem neuerdings von amerikanischen Autoren beschriebenen Jodhyperthyreoidismus, unter welcher Bezeichnung jene Fälle von genuinem Basedow (also schon primär toxische Struma) zusammengefasst werden, die ungenügend oder unzweckmässig lang, bezw. erfolglos mit Jod behandelt wurden. Ich möchte nur ganz kurz auf einige Beobachtungen bei unseren «Jodbasedowfällen» hinweisen. Die histologische Untersuchung ergibt bei ihnen immer eine mehr oder weniger fortgeschrittene Basedowifikation, von der wir uns nicht bedingungslos vorstellen können, dass sie durch kleinere oder grössere Joddosen verursacht ist, sehen wir doch häufig bei primär euthyreotischen Kröpfen nach längerer Jodeinnahme gerade umgekehrt schwer degenerative und entzündliche Prozesse (Cystenbildung, Blutung, etc.) Platz greifen. Jedenfalls scheint uns das «post Jod» beim sogenannten Jodbasedow keineswegs immer ein «propter Jod» zu sein . In unserer endemischen Struma kommt es vielmehr nicht selten aus unbekannten Gründen

zur Basedowifikation; dann wächst zunächst die Struma und der Patient greift wie jeder Kropfträger in der Schweiz — mit und ohne den Rat des Arztes — zu einem jodhaltigen Kropfmittel. Wird dieses nun in den üblichen kleinen Dosen genommen, oder, was uns noch wesentlicher erscheint, wird die Jodzufuhr immer wieder unterbrochen, so können schwere thyreotoxische Symptome entstehen. Wir machen für das Auftreten derselben in erster Linie die schon vor der Jodzufuhr aus unbekannten Gründen erfolgte Basedowifikation verantwortlich. Diese bedingt dann eine abnorme Sensibilität der Schilddrüse für das Jod. Dabei scheint uns hauptsächlich die Unterbrechung der Jodzufuhr (darunter verstehen wir auch die Jodeinnahme in grösseren Zeitintervallen, z. B. 1—2mal wöchentlich) für das Auftreten thyreotoxischer Symptome von besonderer Bedeutung zu sein. Die Lugolbehandlung der typischen Basedowkröpfe hat uns gelehrt, dass die Unterbrechung der einmal eingeschlagenen Jodzufuhr zu einer stürmischen Verschlimmerung führt. Vielleicht spielt sich ein ähnlicher Vorgang, aber in viel kleinerem Masstab auch beim sogenannten Jodbasedow ab. Es wäre also hier nicht so sehr die Jodzufuhr als ihre Unterbrechung für die vermehrte Sekretausschwemmung verantwortlich zu machen.

Das wären einige Einschränkungen der allgemeinen Formulierung der Jodwirkung von Herrn Breitner. Es ist bisher keine Kropftheorie vollkommen. Auch die Breitner'sche macht keinen Anspruch darauf. Aber es sollte gerade der Zweck dieser Zusammenkunft sein, das Wertvolle sowohl der tatsächlichen Beobachtung als der Arbeitshypothese festzuhalten und gewisse einheitliche Gesichtspunkte zu gewinnen.

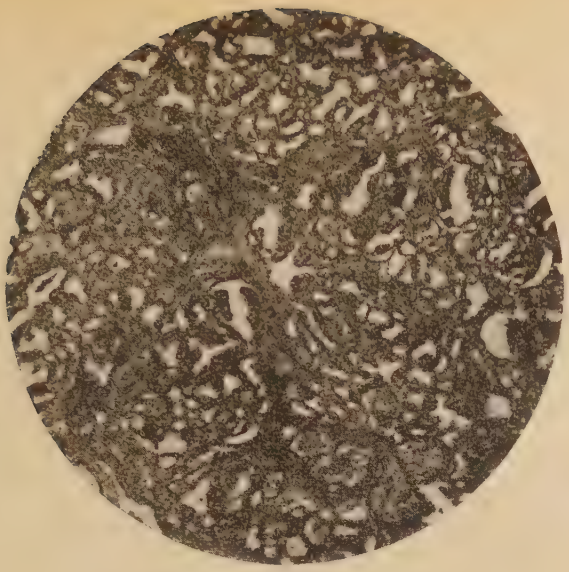


Fig. 1.
Vor der Jodbehandlung. Follikel eng, kein Kolloid, Epithel zylindrisch.
Jodgehalt 0,075 mgr. in 1 gr. frischer Drüse. Grundumsatz + 72 %.

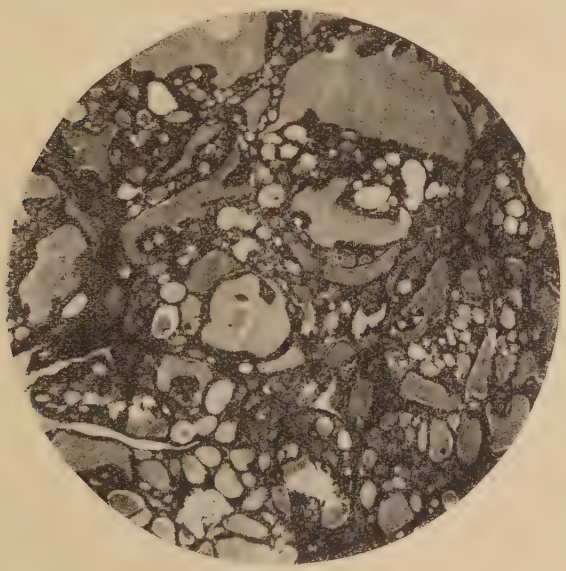


Fig. 2.
Nach der Jodbehandlung. Follikel weit, sehr reichlich Kolloid, Epithel kubisch.
Jodgehalt 0,22 mgr. in 1 gr. frischer Drüse. Grundumsatz + 38 %.

Fig. 3.
„Kälteratte“ ohne Jod. Follikel eng, kein Kolloid, Epithel hoch.
Zeiss Obj. E.

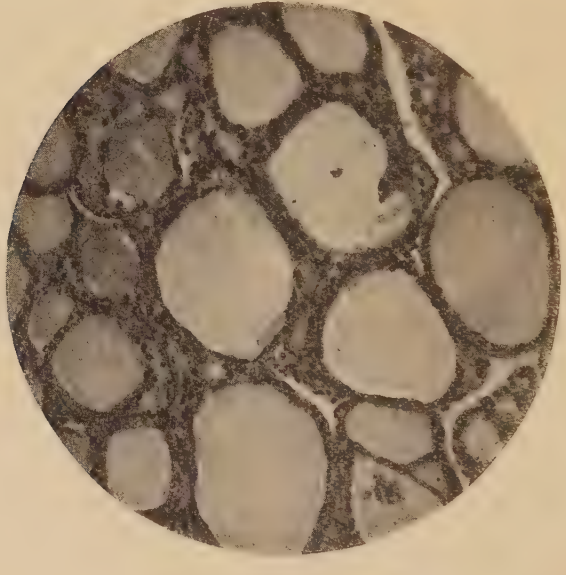


Fig. 4.
„Kälteratte“ nach Lugolinjektionen. Follikel weit, reichlich Kolloid, Epithel platt.
Zeiss Obj. E.

The Effect of Anaesthetics on Blood Iodine.

From the Rowett Research Institute, Aberdeen.
Communicated by *I. Leitch.*

The fact that anaesthetics may have a marked effect on the iodine content of blood was first noted in the case of rabbits killed with chloroform. The blood of rabbits has normally an iodine content of from 10 γ to 15 γ per 100 cc*. In the blood sampled immediately after death under chloroform, only a trace of iodine was found.

Following this discovery a few experiments were done on goats with administration of chloroform or ether, the blood being sampled before and after the anaesthetic, and samples were also taken of human blood before and after operations under different anaesthetics. Iodine estimations on these samples have shown that in some cases a very marked rise or fall in blood iodine occurs, a fall usually occurring under chloroform and a rise under ether. The results are not altogether uniform, and possible complications are involved in these preliminary observations from the simultaneous administration of adrenalin in some cases. It has already been shown by Veil and Sturm that adrenalin raises blood iodine. The observations appear, however, of some clinical importance, and the investigation is being continued. The following table summarises the results.

The effect of anaesthetics on blood iodine.

Subject	Anaesthetic	Time	Blood iodine: γ per 100 cc.	Remarks
Goat	—	—	42	Before.
	Chloroform.	5 mins.	34	
	»	30 mins.	19	
	»	60 mins.	17	
Goat	—	—	19	Before.
	Chloroform.	15 mins.	13	
Goat	—	—	18	Before.
	Chloroform.	10 mins.	13	
	»	20 mins.	9	
Human.	—	—	48	Before.
	Chloroform.	45 mins.	10	
Human.	—	—	95	Before.
	Chloroform.	40 mins.	Trace.	
				Adrenalin.

*) 1 γ = 0,000 001 gram.

Human.	—	—	13	Before.
	Chloroform.	12 mins.	50	Cocaine and
Goat	—	—	16	Before.
	Ether.	30 mins.	18	
	»	60 mins.	18	
Goat	—	—	27	Before.
	Ether.	10 mins.	19	
	»	30 mins.	17	
Human.	—	—	25	Before.
	Ether.	30 mins.	20	
Human.	—	—	19	Before.
	Ether.	12 mins.	18	
Human.	—	—	15	Before.
	Ether.	30 mins.	163	
Human.	—	—	23	Before.
	Ether.	40 mins.	313	

Variations in Blood Iodine associated with Changes in Ovarian Activity.

From the Rowett Research Institute, Aberdeen.

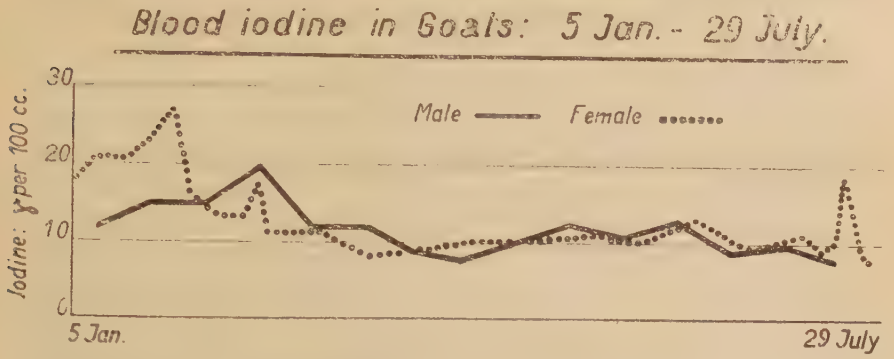
Communicated by *J. Leitch.*

A study of the blood iodine in female goats over a period of almost a year has shown that typical changes occur in the level of blood iodine, and these changes appear to be associated with the sexual cycle.

The blood was sampled every seven days until heat occurred. A sample was taken during heat, and at the second occurence of oestrus, the goats were served. Thereafter during pregnancy the blood was sampled every fourteen days until a short time before kidding (7—14 days), when samples were taken every three days. A sample was also taken as near as possible to parturition.

The results show that a rise in blood iodine occurs during heat. During pregnancy the level of blood iodine is very steady and remains low till immediately before parturition, when a rise occurs. The following graph, shows the nature of the results.

It appears that a correlation exists between the level of blood iodine and the sexual cycle in the goat. This is of interest in view of the well-known interaction between thyroid and ovarian function.



In the graph for the female goat, the first two peaks indicate the occurrence of oestrus, the third, at the end, parturition.

Report
on the Physiology and Pathology of the Thyroid Apparatus.

G. Scott Williamson and *Innes H. Pearse*, London.

Introduction.

Work on the thyroid gland, carried out on behalf of the Medical Research Council, London, was demonstrated by Dr. Scott Williamson and Dr. I. H. Pearse. These workers have been turning their attention to function in the thyroid and, from various directions, they bring to bear evidence to show that function within the gland is not a simple cycle, but at least a two-fold one.

Their studies have revealed an intimate relationship between the thyroid and the lymphatics and show that, apart from the common lymph drainage of the neck, there is a specialised thyroid lymphatic system involving the thymus. This specialised thyroid lymphatic system is implicated in one only of the two functional cycles known to occur within the gland.

Demonstration.

1. Relation of the Thyroid Gland to the Lymph System.

Phylogeny. — The simplest form of thyroid is found in Lophius Piscatorius, (Burne [1]). Here, the thyroid is represented by a

large cervical lymph sac extending from the angle of the jaw to the pericardium and communicating by a valved passage with the jugular vein. To the inner wall of this sac thyroid follicles are attached. Thus, in its most simple form, the thyroid lymph system is an uncomplicated cavernous sac.

It was shown that the next advance in phylogenetic development involves the lymph sac but not the follicles. In certain fishes (e. g. hake and gold-fish) the lymph sac, by plication, becomes a labyrinth of spaces extending, as before, from the mandible to the pericardium. It thus follows that, in these fishes, thyroid tissue may be found scattered widely in the neck corresponding to the ramifications of the labyrinthine sac. This, in some measure, affords an explanation of the distribution of the experimental hyperplasias produced in the classical experiments of Gaylord (2) and Marine (3) upon Brook Trout.

In the two proceeding types the association between the thyroid and the lymph system is obvious. The next advance is found in the dog-fish. Here both the epithelial elements and the lymph sac share in an advancing complexity of structure. The thyroid follicles are now aggregated to form a compact bilobed mass floating within a lymph sac. But this coming together of the follicles affects their relationship to the lymph spaces. There is created between the aggregated epithelial elements an internal system of narrow or potential spaces (sinusoids), communicating freely with the larger sac. In this fish, therefore, there is an i n t r i n s i c and an e x t r i n s i c lymph system pertaining to the thyroid organ. Thus, in so far as an intrinsic lymph system (lymph sinusoid) is concerned the dog-fish shows, in simple form, an intimate architecture similar to that postulated by Scott Williamson and Pearse in 1923 for the human thyroid (4).

Is there in the higher vertebrates any homologue of the extrinsic thyroid system of the dog-fish?

In man, Scott Williamson has shown that the intrinsic lymph sinusoids communicate with the large lymph channels terminating in the thymus (5). In support of this, an injected specimen of the thyro-thymic apparatus in the human foetus was shown. The specimen was made by Sir Astley Cooper as long ago as 1832 (6) and is in the collection of the Royal College of Surgeons, England. It was further demonstrated that the tubulate nature of the thymus in some vertebrates (e. g. the pigeon) was well known as long ago as 1850 (Simon [7]). Thus, the probability arises that the thyro-thymic lymph channels, in the higher vertebrates including Man,

are the homologue of the extrinsic cavernous lymph sinus seen in the dog-fish.

2. Physiological Activity in the Thyroid Lymph Apparatus.

Microphotographs were shown to illustrate the influence of physiological activity in the thyroid in throwing into relief certain details of the intrinsic lymph system. The perifollicular lymph sinusoids may become filled with substance having the histological characters of a fluid. The spaces when so filled were shown to communicate with a central intra-lobular lymph channel. Thus, the lymph spaces of the thyroid are related to the thyroid epithelium in exactly the same way as the protal blood sinusoids and portal vein are to the liver epithelium. In the thyroid it is a lymph sinusoid, in the liver a blood sinusoid. This being the case it is necessary to assign to the intrinsic lymph system of the thyroid a very significant physiological function. Can histology help in arriving at an understanding of this matter ?

Microphotographs were shown to illustrate that during what these workers have called « secretory activity » (4) in the thyroid there are visible, in the lymph sinusoids, cells of large dimensions, spider-like form and granular content, and that such cells frequently invade the periphery of the epithelium assuming the position of the cellular entities described by Brückner (8) as « cellules basales ».

Other microphotographs and drawings were shown indicating that the cytoplasm of these cells invades the epithelium, even penetrating to the lumen of the follicle and thereby giving the appearance of the « intracellular channels » described by Hürthle (9).

Close study of these cells has led to their identification with reticulo-endothelial cells as defined by Aschoff (10). That a reticulo-endothelium should occupy the thyroid lymph sinusoid affords yet another link in the close analogy between the intimate structure of thyroid and that of the liver.

The reticulo-endothelial system in the thyroid organ is called into activity by the secretory function — but what is the relationship of this reticulo-endothelial system to the follicular contents elaborated by the process of secretion?

A series of microphotographs were shown illustrating the connections of the intra-epithelial cytoplasmic extensions of the Reticulo-Endothelial cells with a system of structures first seen by Holmgren (11) and Heidenhain (12) and called by them « Schluss-

leisten and described as phenomena of secretory activity. Williamson and Pearse demonstrated that these structures were constant in the thyroid epithelium, remaining closed and unobstrusive when at rest, or when colloid was being produced within the follicle, but opening up to contain a fluid matrix and granules during secretion. Only during this phase was their connection with the Reticulo-Endothelial System so clearly apparent. It was for these reasons that in 1923 having been able to stain the Schlussleisten in their entirety, they named them microcapillary structures (13). There is therefore in the thyroid no such thing as dissolution of the epithelial walls during the effluence of secretion as was formerly postulated (14). On the contrary, there is the active ingestion, by cells of the Reticulo-Endothelium System and their intra-epithelial cytoplasmic extensions, of material found within the secretion follicle, and destined for the thyro-thymic lymph system. Synchronously with granulation of the microcapillaries, of the intra-cellular channels and of the Reticulo-Endothelial cell-bodies, granules begin to appear in the sinusoidal spaces. It can only be inferred from such a sequence of events that, during the secretory process, some material is conveyed from the interior of the follicle to the special thyroid lymphatics. This material is not colloid.

Thus, there was demonstrated in the thyroid a morphological mechanism which places the lymph sinusoids in direct contact with the contents of the follicles. The mechanism is not altogether unparalleled in the body for its anatomical counterpart is seen in the Deiters cells with their reticular membrane in the organ of Corti.

Embryological studies in the developing mucous membrane of the dog-fish seem to suggest that the inter-relationship between endothelium and epithelium implied in a reticulo-endothelial mechanism of the order demonstrated has a general significance in secreting membranes as well as a local one in the thyroid gland.

Duality of function in the thyroid.

The lymphatic mechanism or pathway of absorption in the thyroid gland is only recognisable as such when the histology of the gland indicates the condition which has been designated « hyperplasia ». This « hyperplasia » is identical with the « Hauptsecretion » phase of Hürthle (9) and the « canaliculated » phase of

Aschoff (10) and that which Williamson and Pearse call the phase of « secretion » or « secretion proper » (4).

It is necessary, in understanding function in the thyroid, to distinguish clearly the phase of secretion from other phases; viz. 1) the colloid phase and 2) the rest phase. Histologically the distinction is rendered complete by reference, in each case, to the condition of the microcapillaries within the follicle. In secretion they are full and active, while in the colloid phase they are collapsed and at rest. The features of these two phases were shown by means of microphotographs drawings and diagrams. The appearances of the rest-phase from which either the colloid phase or the secretory phase may ensue were also depicted. Tissue in the rest-phase is commonly designated « interfollicular tissue ». The presence of the microcapillary network within the solid columns shows however that « interfollicular » tissue is no other than thyroid epithelium in solid columns without lumen. The existence of the peculiar phase of secretion is well recognised throughout the literature. Recently Wegelin and Abelin (15) and others have studied tissue in this phase and they confirmed the significant fact, already noted by Graham working with Marine (16), that this tissue has little or no biological effect. Williamson has repeated this work using some refinements in technique to secure pure samples of «hyperplastic» secreting tissue. Graphs and photographs of tadpoles prepared by Dr. H. Cunnington were shown indicating that when in a state of purity (i. e. uncontaminated with tissue in the colloid phase), tissue in the secreting phase never has any biological effect and seldom contains any iodine. This finding is in such strong constrast with pure samples of colloid-containing tissue that it must have deep significance.

A preliminary study of the chemistry of secreting tissue adds further significance to these findings. Williamson finds that an acid extract of this tissue gives a reaction with sodium nitroprusside producing a strong green-blue colour. This sodium nitroprusside reaction is only given by secreting tissue; tissue in the pure colloid phase will not give it.

At this point thyroid secretion was contrasted with thyroid colloid. —

Secretion. — 1. Has a characteristic histology.
2. Emerges from the gland via the lymphatic mechanism.
3. Gives a sodium nitroprusside test.

4. Is biologically inactive.
5. Seldom contains iodine (96 % of samples contain no iodine).
6. Has a characteristic pathology; viz. adenoid goitre (17).

Colloid. — 1. Has a characteristic histology.
2. Does not emerge from the gland via the lymphatics.
3. Does not give the sodium nitroprusside test.
4. Is biologically active.
5. A l w a y s contains iodine.
6. Has a characteristic pathology; viz. vesicular goitre (17).

The demonstration sought thus on histological, biological, chemical and pathological grounds to show in an unequivocal manner that there are two cycles of function at least in the thyroid physiology — one is the production of ‹ secretion › and the other the accumulation of colloid by the gland. Only one of these phases of function occupies the attention of the special lymph system, shown to exist in the thyroid apparatus.

Schlussworte.

Prof. de Quervain:

Die Aussprache über die pathologische Physiologie der Schilddrüse hat in erster Linie gezeigt, dass wir bis heute noch nicht in der Lage sind, das morphologische und das funktionelle Verhalten der einzelnen Kropfformen so zu einem einheitlichen Ganzen zusammenzuschweissen, dass daraus eine der internationalen Verständigung dienende Einteilung entstünde. Dazu fehlen uns, wie gerade die wichtigen Untersuchungen von Williamson und Pearse zeigen, die nötigen Kenntnisse über den normalen Funktionsvorgang und fehlt uns die Möglichkeit, die Qualität der Sekretion aus dem histologischen Bilde zu beurteilen. Für eine allgemein verwertbare Einteilung bleibt uns bis auf weiteres nur das rein descriptive Vorgehen übrig. Versuche wie diejenigen von Breitner und von Williamson behalten ihren vollen Wert als Arbeitsinstrument, können aber nur als solches gewertet werden. Sie sind

dankenswert, weil sie für den Einzelnen und für das Ganze einen der Wege zum Fortschritt weisen.

Um noch Einzelnes zu berühren, so sei hervorgehoben, dass die Aussprache sich vorwiegend mit den hyperthyreotischen Zuständen befasst hat. Dies ist begreiflich, da diese Zustände über die ganze Erde verbreitet sind, während die von Hypothyreose begleiteten Erscheinungsformen der Kropfendemie das unerfreuliche Privileg vereinzelter geographischer Gebiete bilden und einer allgemeinen Untersuchung darum viel weniger zugänglich sind.

In die Diskussion ist vielfach, in Abweichung von dem eigentlichen Verhandlungsgegenstand des endemischen Kropfes, auch der genuine Basedow hereingezogen worden. Wir müssen daran festhalten, dass derselbe in den reinen Fällen ohne jede vorangehende euthyreote Kropfbildung entsteht. Er ist aber mit dem endemischen Kropf im weitern Sinne verbunden durch jene zahlreichen Fälle von diffuser hyperthyreotischer Struma, welche in den Bezirken der endemischen Tiefland-Struma (z. B. der Bezirk der grossen Seen in den Vereinigten Staaten von Nordamerika, die norwegischen und holländischen Kropfgebiete) vorkommen. Ob diese Endemien ihrerseits sich von denjenigen des endemischen Kropfes im engern Sinne, des Kropfes der Alpen, des Himalaya, der Cordilleren mit ihren Herden von Kretinismus nur graduell oder prinzipiell aetiologisch unterscheiden, das ist noch eine offene Frage.

Die Uebergänge vom genuinen Basedow kropfarmer Gebiete zur Struma basedowificata der Kropfgebiete sind nicht nur, wie eben angedeutet, geographischer Natur, sondern wir finden sie auch im klinischen Bilde wieder. Diese Tatsache scheint sich auch aus den heutigen Darlegungen ergeben zu haben, wobei wir allerdings lebhaft bedauern, dass Plummer seinen etwas abweichenden Standpunkt nicht vor uns vertreten konnte.

Die grössten Fortschritte haben wir in den letzten Jahren, dank der Verbesserung der Methoden, in der Erkenntnis des Jodhaushaltes des Organismus gemacht. Das Jod ist endgültig als normaler, in seinem Umsatz einer genauen Regulierung unterworfener Bestandteil des menschlichen Körpers erkannt worden, dessen Beziehungen zur Schilddrüse keine zufälligen und auch keine bloss therapeutischen sind. Diese Erkenntnis wird sich auf allen Gebieten der Schilddrüsen- und Kropfforschung auswirken. Die Durchführung der Untersuchungen verlangt freilich sorgfältige chemische Schulung, wenn Trugschlüsse vermieden werden sollen.

Ein neues Hilfsmittel der Erforschung der pathologischen Schilddrüsenzustände ist die Kapillarmikroskopie. Leicht lassen sich auch nach unseren Untersuchungen die hyperthyreotischen Zustände erkennen. Bei den Insuffizienzzuständen dagegen ist die Einschätzung des Kapillarbildes erheblich schwieriger. Es gibt Fälle von schwerem Kretinismus mit sehr wenig verändertem Kapillarbild. Die Forschung ist hier erst in ihrem Anfangsstadium. Die Untersuchungen von Wittneben geben wertvolle Fingerzeige, müssen aber in Gegenden ausgesprochener Kropfendemie nachgeprüft werden.

Für weitere epikritische Bemerkungen über den Kretinismus verweise ich auf die am Schluss der Konferenz stattfindenden Demonstrationen in der chirurgischen Klinik. Dieselben werden die Sätze illustrieren, welche Maffei und Rösch schon 1844 aussprachen und die ich mir erlaube, hier zum Schlusse anzuführen:

«Der Kretin ist ein kranker Mensch und der Kretinismus eine Krankheit und keine besondere Menschenspecies, die einer Propagation durch die Individuen dieser Species fähig ist...

Dass nur sehr reiche Erfahrung und lange fortgesetzte ruhige Beobachtung die pathognomonischen Zeichen erkennen, auffinden und von den ausserwesentlichen, zufälligen sondern können, bedarf wohl kaum der Erwähnung; – dass eine vorgefasste Meinung, eine Hypothese, — der Glaube an einen Normalkretin, an einen Kretinen-Prototyp aber sehr nachteilig sei und die Annäherung zur Gewissheit, zur Wahrheit nur hindern könne, ist wohl eben so klar.»

Dr. B. Breitner:

Als Korreferenten des Herrn Professor De Quervain kommt es mir nicht zu, das eigentliche Schlusswort zu sprechen. Aber zu einigen zusammenfassenden Bemerkungen erbitte ich Ihre Aufmerksamkeit. Mit dem Referat über die tierexperimentellen Forschungen auf dem Gebiete der pathologischen Physiologie der Struma betraut, konnte es nicht meine Aufgabe sein, die normale Physiologie mehr als in grossen Zügen zu berühren. Ich suchte dem Thema gerecht zu werden, indem ich mich sofort den Wünschen der HH. Vorredner, namentlich Aschoff's, anschloss und dem Versuche einer einheitlichen Nomenklatur weiten Raum gab. Indes scheinen hier grundsätzliche Unstimmigkeiten in manchen Punkten

vertieft, anstatt überwunden. Hatte man früher von pathologisch-anatomischer Seite meine Auffassung vom Verhalten des Kolloids bemängelt, so scheinen jetzt zwar diese Bedenken geschwunden. Aber nun wird die Aschoff'sche Prägung der „Eutrophie" der Zelle bezweifelt und damit die funktionelle Bedeutung in Frage gestellt. Damit scheint mir der Versuch, auf dieser Konferenz zu einer erstmaligen wenigstens formalen Präzisierung des Strumenproblems zu gelangen, gescheitert. Da ich die Zweifel der Vertreter der pathologischen Anatomie nicht teile und die geschlossene Linie der Ergebnisse des Tierversuches nicht zu übersehen vermag, sondern vielmehr mit aller Eindringlichkeit empfinde, versuche ich noch einmal darzustellen, wie mir im Sinne der pathologischen Physiologie das Problem des Kropfes und die Möglichkeit seiner Lösung erscheint.

Die uralte Tatsache „endemischer Kropf" zwingt zur Annahme einer regionär bedingten Ursache. Wir kennen diese Ursache nicht. Ob sie in einem Zuviel, ob sie in einem Mangel beruht, ob es Toxine oder andere Momente sind, wissen wir nicht. Unsere Aufgabe ist es daher, festzustellen: welche Veränderungen bewirkt diese unbekannte lokale Schädlichkeit in der Schilddrüse? Dem makroskopischen Befund des gesteigerten Wachstums (worin eben auch die Adenombildung mit inbegriffen ist) entspricht histologisch eine echte numerische Hyperplasie. Das Zellbild als solches gehört zum normalen Typus, lässt also eine normale Funktion annehmen. Die Zunahme des spezifischen Parenchyms führt zu dem einen Schluss, dass die vergrösserte Drüse im Endemiegebiet im Vergleich zur normalen Schilddrüse (= Schilddrüse in kropffreien Ländern) funktionell mehr arbeitet.

Der Grund hiefür kann ein zweifacher sein. Entweder die Individuen im Endemiegebiet benötigen aus irgendeiner Veranlassung mehr Schilddrüsensekret als die Menschen im endemiefreien Gebiet. Dabei müssen wir das Sekretionsprodukt der Drüse als biologisch normalwertig auffassen und nur das Bedürfnis des Organismus als gesteigert.

Oder: das Sekret, das die Schilddrüse im Endemiegebiet liefert, ist biologisch minderwertig. Daher versucht die Drüse, die mangelnde Qualität durch vermehrte Quantität wettzumachen. Auf jeden Fall aber spricht das Zellbild in seiner Totalität und im Einzelnen für ein volltätiges Organ. Ob dies nicht doch eine falsche Auffassung ist, muss das zweite Charakteristikum, das Kolloid, erweisen. Die Struma des Endemiegebietes ist kolloidfrei.

Wieder sind zwei Deutungen möglich: das spezifische Drüsenparenchym sezerniert zu wenig Sekret (und das sei das Pathologische der Drüse im Endemiegebiet). Oder das produzierte Sekret wird sofort dem Organismus übergeben, so dass das Moment der Speicherung wegfällt. Die erste Annahme stellt uns vor eine vollkommen neue, mit allen übrigen aus der Physiologie der Drüse bekannten nicht harmonierende Tatsache. Die zweite Annahme deckt sich mit der aus dem Zellbild gewonnenen Auffassung. Sie unterstreicht mithin die Annahme einer volltätigen aber entweder überbeanspruchten oder biologisch minderwertigen Drüse.

Um diese Kardinalfrage, von deren Beantwortung unsere Kenntnis vom Wesen des endemischen Kropfes abhängt, zu klären, habe ich den Zustand des Kolloidmangels bzw. der Kolloidüberfüllung in eine biologisch fassbare Form zu bringen versucht.

Alle in diesem Sinne unternommenen Tierversuche, die ich in meinem Referat ausführlich wiedergegeben habe, legten mir den Begriff der Hyperrhoe als vermehrte Sekretausschwemmung, den Begriff der Hyporhoe als gesteigerten Speichervorgang nahe. Nach diesen Tierversuchen kann das histologische Bild eines eutrophischen Epithels bei fehlendem Kolloid nicht anders gedeutet werden, denn als zumindesten normale Produktion und gesteigerte Abfuhr des Sekretes.

Die Auffasung, dass der Kropf des Endemiegebietes der Ausdruck einer funktionellen Mehrarbeit (nicht Mehrleistung!) der Schilddrüse ist, geht aus den Tierversuchen zwingend hervor.

Es gilt nun, zwischen den beiden Möglichkeiten der Begründung dieser gesteigerten Tätigkeit zu wählen. Ich habe sie früher genannt. Entweder das Sekret ist biologisch vollwertig, aber die Individuen im Endemiegebiet benötigen ein Plus an Sekret. Dieser Mehrbedarf verhindert die Speicherung und fordert vermehrte Produktion. Ein solcher Zustand ist uns aus der Physiologie der Drüse bekannt. Dem jugendlichen Organismus mit seinem erwiesenermassen gesteigerten Sekretbedürfnis entspricht eine kolloidfreie Drüse. Die Speicherung setzt erst mit der beginnenden Stabilisierung ein. Die Parenchymzunahme des Adoleszentenkropfes zeigt die gesteigerte Produktion. Das ist eine Möglichkeit.

Die zweite besteht darin, dass das Bedürfnis der Norm entspricht, das gelieferte Sekret aber biologisch minderwertig ist, was durch Mehrproduktion und Mehrverbrauch wettgemacht wird.

Beiden Möglichkeiten gemeinsam ist der Umstand, dass der Kropf als Symptom einer allgemeinen Störung, nicht als lokale Organerkrankung erscheint.

Das nächste unmittelbar auslösende Moment dieses Symptoms kann in der Irritation der Sekretregulatoren der Schilddrüse gesucht werden. Nach dem bis jetzt Erschlossenen entspricht der Zustand der Hyperrhoe einer Tonussteigerung des Sympathicus. Wir wissen nicht, durch welche verschiedenen Momente dieser ausgelöst werden kann. Aber Klinik und Tierexperiment haben die sedative Wirkung der Jodzufuhr erwiesen; die Massenerfahrung der Kropfprophylaxe hat sie bestätigt.

Die von Orator und mir durchgeführten Tierexperimente scheinen in zweifacher Richtung beweisend: einmal wird die Richtigkeit der funktionellen Auffassung der Hyperrhoe gezeigt und zweitens wird die sedative Jodwirkung auf die verschiedenen Formen der funktionellen Richtung dargetan. Die Betonung der Jodmangeltheorie des endemischen Kropfes wird damit weder unterstrichen noch abgelehnt, sondern sie wird verschoben, indem die sedative Jodwirkung in den Vordergrund gerückt wird. Damit ist die Jodmangeltheorie vereinbar, aber sie verliert ihre Ausschliesslichkeit. Das Problem von Aetiologie, Erscheinungsformen, Prophylaxe und Therapie des endemischen Kropfes aber wird von einer Warte überschaut.

Nun wurde von allen Rednern hervorgehoben, dass der Basedowkropf etwas toto coelo verschiedenes sei und hier ein ganz anderes Problem vorliege.

Es ist nun für mich das besonders Zwingende, dass sich alle Folgerungen restlos und mit gleicher Eindeutigkeit auch auf das Basedowproblem anwenden lassen. Ich habe es in meinem Referat in aller Breite ausgeführt. Daher halte ich trotz der Entgegnungen im Einzelnen an meinem System fest, umso mehr, als es sich auch in der Frage des Rezidivs vollkommen bewährt hat.

Ich betone auch hier wie am Schlusse meines Referates, dass meine Auffassung nichts anderes ist als eine bestimmte, begrenzte Form der Anschauung, keine Entschleierung der biologischen Probleme. Aber es schien mir wertvoll, wenigstens eine solche Form zu finden, die eine Basis abgeben kann zu vertiefter und vielleicht doch endlich erfolgreicher Weiterarbeit.

Aetiologie und Epidemiologie der endemischen Struma.

Rapport sur l'étiologie et l'épidémiologie du goitre endémique en France.

Par le Professeur Léon Bérard et le Professeur agrégé Charles Dunet, Lyon.

Le voyageur qui parcourait en France, il y a une cinquantaine d'années les vallées de la Tarentaise, de la Maurienne, du Briançonnais, certaines régions du Plateau Central, se voyait entouré, à la descente de la diligence, par toute une population de goitreux et de crétins montrant ostensiblement leur cou orné de tumeurs plus ou moins volumineuses, diffuses ou en « sonnailles » et demandant l'aumône ou se riant de l'étranger au « cou de poulet » ou au « cou de chèvre » (Saint-Lager). Les animaux goitreux, chiens, chats, mulets, chèvres étaient nombreux dans ces pays.

Depuis cette époque, relativement peu lointaine, choses et gens ont considérablement évolué et nous constatons en France, une diminution progressive de l'endémie goitreuse qui a transformé la population des anciennes régions dites « goitrigènes ». Si l'hypertrophie du corps thyroïde y est encore fréquente, elle n'y constitue plus un facteur endémique de déchéance. Et au cours de nos visites récentes, dans ces régions, nous n'avons plus rencontré parmi les jeunes sujets qu'exceptionnellement ces monstres pitoyables, crétins rabougris et nains, myxoedémateux idiots au faciès lunaire, qui les déparaient encore au siècle dernier: la plupart des crétins y ont actuellement atteint l'âge adulte.

I. Les conditions terrestres de l'évolution de l'endémie goitreuse.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE.

En 1900, Lucien Mayet avait dressé une carte mettant au point la répartition géographique du goitre en France. A quelques détails près, cette carte est sensiblement superposable à celle qu'il faudrait tracer à l'heure actuelle, en tenant compte des faits que nous exposerons par la suite.

L'endémie goitreuse sévit avec une fréquence variable surtout dans trente-sept départements: Haute-Savoie, Savoie, Isère, Hautes-

Alpes, Basses-Alpes, Alpes-Maritimes, Drôme, Vaucluse, Gard, Ardèche, Rhône, Loire, Haute-Loire, Saône-et-Loire, Haute-Saône, Doubs, Jura, Ain, Haute-Marne, Vosges, Haut-Rhin, Bas-Rhin, Puy-de-Dôme, Cantal, Aveyron, Lozère, Corrèze, Dordogne, Lot, Haute-Garonne, Landes, Pyrénées-Orientales, Ariège, Hautes-Pyrénées, Basses-Pyrénées, Aisne, Orne.

C'est-à-dire que dans 49 départements français, le goitre ne s'observe qu'exceptionnellement à l'état endémique, tandis que les cas sporadiques semblent y avoir diffusé par l'émigration.

Mis à part les foyers isolés de l'Aisne et de l'Orne, où les causes de l'endémie ont été rattachées à la nature du sol et du sous-sol calcaire et crayeux avec mollasse, les régions goitrigènes sont massées en deux groupes :

a) l'un, de beaucoup le plus important, couvre les départements du l'est, du sud-est et du centre depuis la Marne et les Vosges jusqu'aux Alpes-Maritimes, depuis la Savoie jusqu'à la Dordogne, avec une proportion maximum de goitreux dans la Savoie, la Haute-Savoie, les Hautes-Alpes, l'Ardèche et le Puy-de-Dôme.

b) l'autre, beaucoup plus restreint, s'étend comme une bande le long de la chaîne des Pyrénées.

En somme, l'aire goitrigène française, mis à part quelques foyers d'importance secondaire, embrasse dans son ensemble les régions montagneuses constituant la partie ouest du grand système alpin, et le Plateau Central.

Sa localisation depuis une trentaine d'années ne semble pas avoir varié. L'endémie goitreuse garde en France les caractères de sédentarité dont elle est marquée depuis fort longtemps dans tous les continents ; seule son intensité à diminué.

L'étude plus précise des conditions géographiques montre que toute une série de facteurs auxquels on accordait il y a une cinquantaine d'années un rôle prépondérant (altitude, orientation, aération etc.) ne jouent en réalité qu'un rôle contingent. — Le goitre ne frappe pas uniquement les populations pauvres des vallées profondes, encaissées entre les hauts sommets, privées d'air pur et de soleil.

Nous pourrions multiplier les exemples de communes de Savoie que leur altitude élevée ne préserve pas du goitre ; en Maurienne notamment : Montaimart est à 1151 mètres, Bramans à 1250 m, Albiez le Jeune à 1384 m, Montpascal à 1553, Albiez le Vieux à 1566 m.

De même, l'orientation au midi, l'aération parfaite, l'exposition au soleil ne constituent pas des éléments suffisants pour arrêter l'endémie; maints villages ensoleillés de toutes parts sont infestés de goitre; dans le Jura le village de Montaigu, qui a toujours payé un lourd tribut à l'endémie goitreuse, est campé sur un promontoire ensoleillé, à cent mètres au-dessus de la plaine bressane. Nombre de centres endémiques ont été signalés dans les plaines (le quartier de la Robertsau à Strasbourg) — ou au bord de la mer (la région de Toulon), — surtout dans le delta de quelques fleuves.

Pourtant la fixité manifeste de l'aire goitrigène montre qu'il existe de façon certaine un rapport de cause à effet entre le terrain et l'endémie. Ce facteur étiologique général semble être d'origine ou de nature hydrique, ainsi que l'ont admis jusqu'ici tous les chercheurs.

LE FACTEUR HYDRIQUE.

Nous ne pouvons ici rapporter tous les faits qui plaident en faveur de son existence. Depuis fort longtemps, sont connues chez nous les fontaines de conscrits auxquelles allaient s'abreuver les jeunes recrues désireuses d'échapper au régiment.

Dès 1853 Mgr. Billiet montra que dans certains villages, seules restaient exemptes de goitre les familles buvant de l'eau de pluie, recueillie dans des citernes étanches et non contaminées.

En 1845, Bozel sur 1472 habitants comptait 900 goitreux, tandis que Saint-Bon, village situé sur l'autre versant de la vallée, à 800 mètres de distance seulement, se glorifiait d'une population remarquablement saine et vigoureuse. La municipalité de Bozel, s'étant imposé le sacrifice d'amener dans des tonneaux les eaux utilisées par les habitants de Saint-Bon, vit en vingt ans la proportion de goitreux tomber à un taux infime. Si bien qu'à l'heure actuelle, depuis qu'on a fait de nouvelles adductions d'eau, la jeune génération de Bozel n'a rien à envier à celle de Saint-Bon.

Faut-il encore citer le cas des chevaux de la gendarmerie de St-Jean-de-Maurienne? Ces animaux, quelle que fût leur provenance, devenaient goitreux au bout de quelques mois d'alimentation avec l'eau du puits de la gendarmerie. Lorsqu'on abandonna définitivement ce puits, le goitre disparut.

Signalons enfin ce fait, qui a la valeur d'une expérience pour la prophylaxie, du goitre scolaire et qui est rapporté par Viard (Thèse Paris 1912). Avant 1909, l'eau distribuée aux pensionnaires de l'ancien petit séminaire de St-Jean-de-

Maurienne n'était autre que celle de la ville, c'est-à-dire l'eau éminemment goitrigène de la source de Bourieu. Or, chaque année, 30% des séminaristes venus de la Haute-Maurienne, région assez pauvre en goitreux, partaient en vacances affligés d'un goitre contracté pendant l'année scolaire. Ce goitre disparaissait d'ailleurs rapidement sans aucun traitement pendant les quinze premiers jours de vacances, mais pour reparaître invariablement peu de temps après la rentrée d'octobre. Chaque année toutefois, malgré l'effet curateur des vacances, l'hypertrophie thyroïdienne atteignait un volume plus marqué et aboutissait souvent à un goitre définitif.

Ce phénomène pseudoépidémique du goitre annuel disparut définitivement, lorsque l'eau de la ville fut complétement abandonnée, et le petit séminaire pourvu d'une citerne.

L'histoire précédente serait-elle unique qu'elle suffirait à établir de façon indiscutable l'existence d'eaux goitrigènes. Cette réalité, confirmée par de multiples documents analogues, recueillis dans tous les pays, a d'ailleurs été démontrée expérimentalement par Répin (1911). Des rats blancs envoyés à Saint-Pancrace, localité située au-dessous de St-Jean-de-Maurienne et très éprouvée par l'endémie goitreuse, absorbaient quotidiennement pendant 10 mois de l'eau provenant d'une source goitrigène.

Pendant le même laps de temps des rats restés à Paris recevaient simultanément l'eau d'une autre source goitrigène de la Maurienne et emportée directement à Paris tous les deux jours. Tous ces animaux furent sacrifiés et tous présentèrent une glande thyroïde au moins décuplée de volume.

Nous avons fait nous-mêmes en 1910 des observations analogues, quoique moins décisives, sur des chiens, des rats et des cobayes alimentés à Lyon avec l'eau provenant de la source goitrigène de Montaigu (Jura).

On ne doit plus discuter l'importance de ce facteur hydrique depuis les beaux travaux de Bircher père et fils, de Mac Carrrison, Gaylord, etc.

NATURE DU FACTEUR HYDRIQUE.

C'est là que git la difficulté. L'eau n'est évidemment qu'un vecteur.

Est-elle le vecteur de substances chimiques, de produits toxiques, d'origine inorganique ou organique et en particulier microbienne ?

Est-elle douée de propriétés physiques spéciales ?

a) **Substances chimiques.** La liste est trop longue de tous les corps chimiques dont on a invoqué la présence en excès dans les eaux goitrigènes. Nous ne retiendrons ici que les carbonnates et les sulfates de chaux et de magnésie, les pyrites de fer et de cuivre, les silicates de fer et de magnésie.

Toutes les recherches si patientes et si consciencieuses effectuées par Saint-Lager entre 1865 et 1875, ont montré que les sels de chaux ne semblaient pas jouer un rôle essentiel dans l'apparition du goitre. D'après Mac Carrison, l'excès de chaux dans l'alimentation du pigeon et du rat, toutes choses égales d'ailleurs, provoquerait chez ces animaux presque constamment une hypertrophie notable de la glande thyroïde par une accumulation anormale de substance colloïde dans les vésicules. Cependant la chaux et la magnésie se rencontrent en abondance dans nombre des régions où l'endémie est inconnue. En ce qui concerne les autres substances, aucun fait probant n'est venu démontrer leurs facultés goitrigènes. Nous avons en 1913, avec Ch. Lesieur et Joseph Chalier, fait ingérer à des chiens, sans résultats intéressants, soit de la terre de régions goitrigènes, soit du silicate de magnésie ou de fer; peut-être notre expérience ne fut-elle pas poursuivie assez longtemps.

Il semble bien à l'heure actuelle que la nature du sol ne doive jouer qu'un rôle accessoire, car le goitre endémique s'observe en France comme ailleurs sur des terrains très variés de nature et d'origine.

Le fait que la plupart des eaux goitrigènes perdent leurs propriétés nocives par la simple ébullition ne vient pas à l'encontre de la théorie chimique pure, car l'ébullition précipite les sels de calcium en grande partie. Or, on ne doit pas nier la liaison des deux termes, chaux et iode dans les troubles du métabolisme chez les goitreux.

b) **En ce qui concerne la présence d'agents microbiens ou parasitaires**, nous ne pouvons en France nous appuyer que sur des travaux déjà anciens, assez contradictoires, manquant de précision et de contrôle.

Le bouleversement qu'a provoqué la dernière guerre, ne nous a pas permis depuis 1914 de reprendre sur une assez grande échelle toute la série de recherches bactériologiques que nous avions entreprises et qui seraient nécessaires pour élucider la nature microbienne du goitre endémique. Dans nombre de goitres en évolution active, qui étaient peut-être des thyroïdites chroniques, nous avons pu isoler des microbes: d'ordinaire staphylo-

coques, streptocoques, pneumocoques ou pneumobacilles, colibacilles, dont les cultures injectées à des animaux, chiens, lapins, cobayes, dans les veines de la région cervicale ont provoqué des congestions, des hypertrophies ou des infections plus ou moins accentuées de la thyroïde; mais ces faits n'ont rien de probant car la plupart des goitres parenchymateux nodulaires ou diffus des jeunes sujets sont trouvés aseptiques.

L'infection microbienne agit cependant chez les individus prédisposés par leur hérédité ou par des causes personnelles d'insuffisance thyroïdienne, pour provoquer des troubles dans la sécrétion des vésicules et dans la circulation de la glande: nombre de goitres déjà ébauchés ne se manifestent qu'à l'occasion de ces poussées de thyroïdites larvées.

Les recherches de Répin, publiées en 1911, semblaient aller à l'encontre de la théorie microbienne et, en particulier, des faits si suggestifs observés par Lustig et Carle, Mac Carrison, Bircher, Sasaki, Gaylord, etc.

Répin démontra, en effet, que toutes les eaux goitrigènes qu'il avait étudiées pendant plusieurs années étaient pratiquement amicrobiennes. Toutes ses tentatives d'isolement d'un agent spécifique n'ont abouti qu'à mettre en évidence des microbes banaux, microbes qui n'étaient plus retrouvés lorsqu'on avait la précaution de puiser l'eau au griffon. Mais ces expériences de Répin ne tiennent pas compte de la possibilité d'une pollution des eaux réalisée pendant leur ruissellement, loin de la source et pouvant être responsable de l'endémie. Or c'est cette pollution qui est surtout incriminée par les partisans de l'origine infectieuse du goitre. Par leurs expériences remarquables, Mac Carrison, Gaylord, Bircher, Sasaki ont démontré que des eaux pures et sans action goitrigène provoquaient le goitre chez plus de 50 % des animaux mis en expérience, lorsqu'ils les absorbaient polluées par les déjections d'hommes ou d'animaux goitreux.

De même, on ne saurait tirer un argument du fait que des centaines de milliers d'Hindous, de Thibétains et de Chinois goitreux ne boivent que du thé ou des infusions faites avec de l'eau bouillie, car on sait combien sont nombreuses dans ces pays les causes de contaminations et d'infections alimentaires ou autres.

Pourtant, répliquent les adversaires d'une infection goitrigène par la voie digestive, les habitants de Berne qui présentent un goitre petit ou gros dans la proportion au moins de 60%, boivent une eau non contaminée. D'autre part, les troubles des fonctions digestives ne sont pas particulièrement fréquents dans les régions

d'endémie. Et nombre de contrées où sévissent en permanence la fièvre thyroïde, la dysenterie et les diarrhées des pays chauds échappent à cette endémie.

c) **Propriétés physiques.** C'est à la suite de la négativité de ses investigations bactériologiques que Répin en vint à étudier l'état physique des eaux goitrigènes, en particulier leur radioactivité. Quartorze sources de la Mauriennne, de l'Oisans et du Briançonnais furent analysées à ce point de vue ; dans toutes l'on trouva une radioactivité comparable à celle des sources minérales de Dax et de Contrexeville.

Poussant plus loin ses recherches comparatives, Répin a fait remarquer que la répartition géographique des eaux goitrigènes concordait exactement avec l'émergence des sources hydrominérales, les unes et les autres étant situées sur le trajet des lignes de fracture récente de l'écorce terrestre (opinion confirmée par Bircher).

Mais ce n'est là encore que reculer la difficulté et ces notions fort intéressantes appellent de nouvelles recherches de contrôle, car nombre d'eaux très radioactives ne sont pas goitrigènes.

Aucun fait crucial ne nous permet actuellement de trancher le débat; le rôle du facteur hydrique nous apparaît primordial, mais nous ne pouvons préjuger en rien de sa nature exacte. L'action des microbes ou de leurs toxines semble indéniable comme agents déterminants du goitre chez des sujets prédisposés. Mais il ne faut pas rejeter pour cela les actions chimiques, puisque les expériences faites sur la chaux prise en excès, dans l'alimentation, semblent concordantes.

II. Les conditions humaines d'apparition de l'endémie.

Age. — Le goitre congénital n'est pas aussi exceptionnel qu'on le croirait d'après nos classiques, si l'on entend par là toutes les hyperplasies des nouveau-nés. A côté des grosses hypertrophies thyroïdiennes, coexistant ou non avec des hypertrophies du thymus, et qui comptent parmi les causes d'asphyxie du nouveau-né, les accoucheurs et médecins d'enfants ont relevé en France nombre de cas d'hypertrophie modérée mais anormale, à l'autopsie de nouveau-nés ou de prématurés, engendrés par des femmes goitreuses ou ayant présenté au cours de la grossesse des infections soit généralisées, soit localisées à la thyroïde. Plus souvent cependant les infections au cours de la grossesse réduisent chez l'enfant le volume et la capacité sécrétoire du système thyroïdien et entraînent une dégénérescence crétinoïde plus accentuée. Quand on la recherche de propos délibéré chez les nouveau-nés des femmes goi-

treuses dans les pays d'endémie, une hypertrophie indiscutable de la thyroïde peut se rencontrer jusqu'à une proportion de 30 à 50%.

Même s'il se développe à la naissance ou dans les premières années de la vie, le goitre ne commence d'ordinaire à devenir perceptible qu'à l'approche de la puberté (goitre scolaire), et ce n'est que plus tard qu'il s'observe avec son développement maximum.

Mayet reprenant les observations de Baillarger, trouva que sur 13.090 goitreux, 2209 seulement étaient âgés de moins de 20 ans. Certainement cette proportion est trop faible; c'est que chez la plupart des enfants atteints par l'endémie goitreuse, le corps thyroïde est encore trop peu hypertrophié avant la puberté, pour être décelé au premier coup d'oeil ou par un examen clinique superficiel, quand aucun trouble fonctionnel n'attire l'attention sur la thyroïde.

Sexe. — Le goitre est de façon évidente beaucoup plus fréquent chez la femme (5 femmes pour 3 hommes); déjà avant l'âge de la puberté, le nombre des filles goitreuses l'emporte sur celui des garçons. Plus tard cette prédominance s'accuse encore. Toutes les congestions répétées de la thyroïde en relation avec la sécrétion ovarienne favorisent le développement du goitre. Chez la femme ces poussées congestives sont constantes et plus ou moins durables au moment de la puberté. Elles se renouvellent à chaque menstruation. Elles s'exagèrent pendant la grossesse, surtout si elle est compliquée de toxémie ou d'infection. Elles atteignent souvent leur plus haut degré après les efforts de l'accouchement. A la ménopause, la thyroïde est enfin le siège de nouvelles poussées congestives et de perturbations trophiques, qui d'ordinaire ne font pas apparaître un goitre resté latent jusque là, mais qui déterminent trop souvent dans un goitre bien toléré la dégénérescence néoplasique *) surtout dans les goitres nodulaires, qui doivent être rangés parmi les lésions précancéreuses au même titre que certains noyaux adénomateux du sein.

Hérédité. — Il s'agit là d'un facteur des plus intéressant, peut-être même le plus important de tous les facteurs qui favorisent la persistance de l'endémie goitreuse.

Admis depuis fort longtemps, le rôle de l'hérédité n'est plus à discuter : aussi ne tiendrons nous compte que de documents récents, renvoyant pour les plus anciens à notre Traité des affections thyroïdiennes (Baillière, éd. 1908), notamment pour les relations du crétinisme avec les lésions héréditaires de la thyroïde.

*) *D. Bérard* et *Dunet*, Cancer thyroïdien, 1 vol. Doin, éd. Paris 1924.

M. Coulaud (1925) étudiant 100 dossiers de goitreuses examinées au cours de ces dernières années à Paris, que l'on pouvait prendre pour des cas sporadiques, constata que 13 d'entre elles n'avaient jamais vécu dans une région goitrigène. Mais en examinant de plus près les origines de ces 13 malades, il constata que dix étaient nées de parents provenant de régions goitrigènes (Savoie, Puy-de-Dôme, Creuse, Landes) et que deux autres avaient des grands-parents savoyards. Une seule d'entre elles faisait donc exception à la règle.

De très nombreux faits observés par nous-mêmes corroborent et étayent cette notion de la transmission héréditaire du goitre chez l'homme aussi bien que chez l'animal (âne, chien, chat, chèvre, etc.), que personne ne met en doute.

Lorsqu'un couple a quitté une région goitrigène, le goitre peut apparaître chez les descendants jusqu'à la 4ème génération. Cette faculté de transmettre le goitre s'affaiblit progressivement et souvent très vite: une mère qui avait un enfant crétin dans un village frappé d'endémie et qui émigrait vers des régions indemnes pouvait avoir un 2e enfant simplement goitreux, puis d'autres chez lesquels l'imprégnation ne se manifestait plus que par de légères hypertrophies thyroïdiennes ou par de petits troubles d'hypothyroïdie. Il est également de notion courante que des femmes originaires de régions goitrigènes, avaient des enfants normaux ou presque, quand elles allaient passer le temps de la grossesse et de l'allaitement dans des régions indemnes. C'est que la mère et l'enfant se trouvaient ainsi soustraits aux causes permanentes de la dysthyroïdie goitreuse. Si, parmi ces causes, on veut admettre que les infections fécales sont les plus essentielles, comment expliquer qu'elles n'agissent pas partout et toujours chez les sujets prédisposés?

Quand les prédispositions héréditaires se transmettent suivant plusieurs générations, finalement seules les femmes restent frappées. Il est exceptionnel de voir la transmission se réaliser par l'intermédiaire du père ; dans presque tous les cas elle s'effectue par la mère, de deux façons :

In utero, le corps thyroïde du fœtus peut être influencé dans sa structure et ses fonctions par le sang de la mère, si cette dernière présente une sécrétion viciée insuffisante.

Après la naissance, cette influence se prolonge par l'allaitement. Des faits expérimentaux corroborent cette opinion. Le passage des principes thyroïdiens maternels dans le lait est incontesté depuis les travaux de Breisaker, Verstraeten et Vander-

lenden, Farkou et Golstein, etc. C'est évidemment grâce à ce passage que se précisent les modifications de l'épithélium thyroïdien foetal, prédisposant à la dégénérescense goitreuse.

Coulaud a démontré que les lapins issus de parents sains, mais allaités par une mère rendue hypothyroïdienne au moyen de l'irradiation cervicale aux rayons X, présentaient un retard très important dans l'évolution de leur glande thyroïde.

Il n'y a pas de raison pour que dans l'espèce humaine les choses ne se passent pas de façon identique. Lorsque, à la longue imprégnation durant toute la vie intra-utérine, s'ajoute le rôle nocif de l'allaitement, toutes les conditions de fragilité thyroïdienne sont réalisées.

III. Les variations de l'endémie en France.

Baillarger avait déjà noté les variations de l'endémie entre 1835 et 1865 ; tandis qu'elle était en décroissance dans 17 départements, elle apparaissait en augmentation dans 26 autres.

Il y a cinquante ans, Saint-Lager pouvait encore, en parcourant les villages les jours de marché ou en dénombrant les goitreuses à la sortie de l'église le dimanche, trouver que la moitié de la population de certaines agglomérations alpines ou auvergnates était atteinte par l'endémie.

Actuellement dans les régions où l'endémie sévit avec le plus d'intensité, la proportion des goitreux s'élève rarement au-dessus du dixième. En tous cas on ne voit plus beaucoup de ces goitres volumineux, souvent monstrueux, qu'il était si fréquent d'observer auparavant.

En 1900, Mayet estimait à 400.000 le nombre des goitreux en France ; nous n'apporterons pas aujourd'hui de chiffres précis, car les sources d'erreurs sont extrêmement nombreuses dans ces sortes d'enquêtes. — Nous avons pu nous rendre compte par la tentative infructueuse que nous avons faite, que l'établissement d'une statistique exacte est à peu près impossible et en tous cas demanderait encore plusieurs années de recherches et de contrôle, à cause des mouvements considérables et croissants de l'émigration hors des zônes d'endémie. C'est ainsi que depuis 10 ans le goitre a fait son apparition dans des villes et des centres industriels où on ne l'avait à peu près jamais observé jusque là.

Mais il n'en ressort pas moins de nos conversations et correspondances avec les médecins praticiens exerçant depuis de très longues années dans les zônes goitrigènes, de nos enquêtes au-

près des commissions d'hygiène et des centres de réforme que l'endémie est nettement en voie de régression surtout depuis une trentaine d'années, en particulier dans les départements suivants : Haute-Savoie, Savoie, Hautes-Alpes, Isère, Ain, Jura, Loire, Haute-Loire, Puy-de-Dôme.

La Savoie est encore l'une des régions les plus éprouvées par l'endémie goitreuse ; mais tandis que dans la période allant de 1887 à 1896 le nombre des réformés pour goitre était de 252, dans les dix années suivantes ce nombre tombait à 101, et enfin de 1908 à 1917, 28 réformes seulement étaient prononcées.

Nous savons que ces chiffres peuvent être discutables, car les conseils de réforme doivent actuellement obéir aux nécessités croissantes des services auxiliaires qui leur font incorporer des sujets atteints de légères hypertrophies ou de petits goitres nodulaires sans troubles fonctionnels, que l'on aurait réformés il y a trente ans. — De plus, les conseils de révision n'atteignent que les hommes, et les femmes goitreuses sont deux fois plus nombreuses.

Aussi nous avons cherché à préciser la marche parallèle dans la même région du crétinisme et du goitre dont les rapports sont si étroits.

En 1864, le rapport de la Commission française donnait pour l'ensemble des régions goitrigènes un chiffre de 4346 idiots et crétins, sur une population de 271,663 habitants: la proportion atteignait ainsi 16 pour mille.

En 1874, les 86 communes situées sur la rive droite et sur la rive gauche de l'Isère en Savoie possédaient 833 crétins pour une population de 65,228 habitants, soit une proportion de 12,75 pour mille.

En 1900, d'après la statistique de Mayet, la Savoie gardait le triste privilège d'être le premier département français par le nombre des crétins.

En 1908, d'après Ducoste, ce nombre pouvait être fixé à 700 pour une population de 253,297 habitants: la proportion tombait ainsi à 2,76 pour mille. Les mêmes communes bordant l'Isère ne possédaient plus que 172 crétins pour une population de 57,658 habitants, soit 2,98 pour mille.

Actuellement, par suite des pertes en hommes causées par la guerre, pertes qui n'ont affecté que la partie saine de la population, cette proportion est environ de 3,10 pour mille.

La décroissance parallèle du goitre et du crétinisme en Savoie est donc évidente. Dans les autres départements cités plus haut elle n'est pas moins manifeste.

Dans les Hautes-Alpes, pour la classe 1923, 2 cas de réformes ont été prononcés ; pour les classes 1924, 1925, 1926 : pas de réforme. Pour la classe 1927, un seul cas de crétinisme.

Dans l'Isère, en 1926 deux conscrits ont été réformés, en 1927, deux également.

Dans la Loire, pour la période allant de 1907 à 1920, sur 16,800 conscrits environ 12 furent réformés pour goitre et 44 versés dans les services auxiliaires. De 1924 à 1927, pas un seul cas de réforme.

Dans le Puy-de-Dôme mêmes constatations. De 1923 à 1925, pas de réformes pour goitre, en 1926, 3 cas ; en 1927, 2 réformes.

Dans le Jura il n'existe qu'un à deux goitreux sur 1000 conscrits.

Quelles sont donc les causes de cette régression progressive de l'endémie ?

Aucune campagne, aucune prophylaxie systématique, ingestion d'iode ou de sel iodé, n'a encore été réalisée par l'Etat, par les commissions d'hygiène ou par les communes. Que des goitreux, de plus en plus nombreux, se soient traités de leur propre initiative ou par l'intermédiaire de leurs médecins, au moyen de préparations organiques ou minérales iodées dès la constatation de leur tumeur, le fait ne peut être mis en doute. Mais ce qu'il y a de certain, c'est qu'aucune mesure thérapeutique officielle générale n'a été mise en œuvre, en dehors de quelques distributions de médicaments dans les écoles: et pourtant l'endémie a régressé.

Nous estimons que les causes de cette régression sont les suivantes:

a) *Améliorations de l'adduction des eaux potables de l'alimentation.*

Depuis la promulgation de la loi Empereur, en 1903, un très gros effort a été réalisé dans ce sens par de nombreuses communes. Depuis cette époque, en particulier en Savoie, le nombre des adductions d'eau s'est élevé au chiffre considérable de 150. Depuis, nombre de communes de la Tarentaise ou de la Maurienne, celles de St-Jean-de-Maurienne, de Ste-Marie-de-Cuines, de St-Pancrace, de Bozel, de Seez, de Planaise, pour ne citer que les exemples les plus frappants, doivent certainement à l'alimentation nouvelle en eau potable la disparition de l'endémie chez les jeunes générations.

Cela ne veut pas dire que les sources nocives, que les eaux goitrigènes n'existent plus. Certaines communes moins favorisées conservent leurs seules ressources anciennes en eau d'alimentation. Et pourtant, l'endémie s'éteint même chez elles, car les habitants connaissent maintenant la nocivité de ces eaux, en surveillent da-

vantage la captation et l'adduction à l'abri des pollutions extérieures et, ne se faisant plus gloire d'un gros cou, ils n'en usent pas sans les avoir modifiées par l'adjonction de vin, ou par des infusions de thé, de café.

Par suite de l'industrialisation des vallées et du développement des applications de la houille blanche, nombre de torrents ont été régularisés. Les eaux captées, aérées, décantées, soumises aux rayons solaires dans d'énormes réservoirs, ont été ainsi purifiées de leurs microbes surtout anaérobies et ont acquis des caractères chimiques et physiques nouveaux. L'eau du Rhône, goitrigène dans le Valais, n'est plus nocive en France, après sa décantation dans le lac de Genève. Mais surtout la majorité de la population, autrefois désœuvrée pendant une partie de l'année, peut par son travail en usine gagner des salaires jusque là inconnus. Une partie de ces salaires est consacrée à l'amélioration de l'alimentation et en particulier à l'achat de vin dont l'usage, qui a centuplé en 30 ans dans certains villages, contribue, nous en sommes persuadés, à l'atténuation de l'endémie.

Comme la plupart de ces usines sont de construction récente, les règlements d'hygiène sont respectés dans leur aménagement; elles sont presque toutes alimentées en eaux non suspectes. Les ouvriers, logés souvent dans de petites maisons neuves aérées, surélevées, échappent à l'humidité, à l'encombrement et aux misères physiologiques du taudis et des anciens châlets. Ils n'en sont plus réduits à consommer pendant l'hiver des graisses souvent rances, des salaisons mal préparées, du pain mal levé et souvent moisi, autant de facteurs d'avitaminose. Les améliorations de l'alimentation et du vêtement passent d'ordinaire chez eux avant le souci de l'hygiène rationnelle; mais peu à peu la propreté et les soins du corps, même les lavages si essentiels des téguments et de la cavité buccale deviennent des habitudes de plus en plus répandues. Ainsi sont réduites de plus en plus les causes d'infection et d'intoxication d'origine cutanée, respiratoire et surtout digestive.

b) *Emigration.*

La facilité croissante des communications, l'interpénétration des différentes régions, marquée surtout depuis la guerre, la désertion des campagnes, qui va s'accentuant, jouent un rôle important. Les régions alpines sont actuellement des zônes d'émigration; il y a 50,000 Savoyards à Paris et plus de 50,000 encore dans le reste de la France. De nombreuses jeunes filles quittent leurs com-

munes au moins pendant une grande partie de l'année pour aller se placer en ville et échappent ainsi à l'influence continue de l'agent goitrigène. — Elles retournent souvent au sein de leur famille pendant quelques mois d'été, mais pour vaquer aux travaux urgents de la campagne, vivant au soleil, au grand air, avec une quantité suffisante d'aliments frais et riches en vitamines. Puis elles reviennent de nouveau l'hiver dans les villes où l'endémie n'est que soupçonnable ou inexistante.

Un certain nombre d'entre elles présentent parfois une légère hypertrophie thyroïdienne, mais cette dernière peut rétrocéder d'une année à l'autre; et souvent elle reste à peine marquée et n'évolue pas, si le retour au pays ne se renouvelle pas trop souvent ni trop longtemps.

Il faut tenir compte aussi de l'abandon progressif et qui sera bientôt à peu près total, des nombreux hameaux frappés d'endémie goitreuse, où la vie apparait de plus en plus misérable et monotone aux habitants qui voient à côté d'eux des régions plus favorisées, où l'on demande de la main d'œuvre et où l'on leur offre une existence plus confortable.

c) *Rareté des mariages entre consanguins et goitreux.*

Depuis que le goitre n'est plus considéré, sinon comme un ornement, indice d'une race prévilégiée, du moins comme un attribut négligeable, les mariages soit entre goitreux, soit entre consanguins, tendent à se raréfier de plus en plus. Garçons et filles se marient au loin, dans les villages et les villes où ils sont placés; de multiples croisements s'effectuent ainsi. Le poids si lourd de l'hérédité ne jouant plus, les tares thyroïdiennes ne s'additionnent plus, et il faut voir là aussi des causes importantes de diminution de l'endémie.

d) *Amélioration de l'hygiène générale.*

Les populations qui étaient décimées par le goitre dans nos régions alpines, il y a à peine cinquante ans, vivaient dans une promiscuité et une saleté que nous avons quelque peine à concevoir à l'heure actuelle. Confinés souvent en sous-sol dans des cabanes humides, jamais aérées, insalubres au suprême degré, côte à côte avec leur bétail jamais pansé, les habitants de ces régions vivaient méconnaissant les habitudes les plus élémentaires d'hygiène. Ils étaient ainsi voués à des infections multiples, à des intoxications générales ou digestives prolongées.

Depuis que les mêmes habitants ont appris à séparer leur logement de leur écurie, la cuisine de la fosse d'aisance, à s'alimenter de façon plus substantielle, à boire du vin, leur robustesse, leur résistance native aux infections intestinales et aux intoxications qui favorisent ou entretiennent l'endémie goitreuse se sont accentuées dans de notables proportions.

Répétons que l'amélioration de l'hygiène générale a été un des facteurs essentiels dans la régression de l'endémie goitreuse, par la diminution de toutes les causes d'infection et d'intoxication.

EPIDEMIOLOGIE.

Des « épidémies de goitre » ont été rapportées par nombre d'auteurs dans tous les pays et à toutes les époques — Saint-Lager a réuni dans son livre les fait les plus caractéristiques. Et récemment, Mac Carrison en a étudié plusieurs aux Indes.

Mais, à les analyser, on se rend compte qu'il s'agit presque toujours d'une recrudescence plus ou moins brusque et plus ou moins temporaire de l'endémie, plutôt que de l'apparition du goitre dans des régions jusque là indemnes.

Ces épidémies coïncidaient habituellement:

- soit avec le changement des eaux d'alimentation.
- soit avec certaines intoxications alimentaires.
- soit avec la pollution des eaux, après le débordement ou le siphonage de certains torrents ou de certaines mares stagnantes.
- soit avec l'arrivée de recrues ou d'élèves pensionnaires dans des casernes ou des établissements alimentés par une eau défectueuse, surtout si les nouveaux venus avaient habité jusque là des localités à l'abri de l'endémie. Il n'est pas douteux, en effet, que dans les pays d'endémie les indigènes ne bénéficient parfois d'une sorte de mithridatisme.

Mais convient-il d'appliquer le terme d'épidémies à ces manifestations morbides? Actuellement, nous concevons l'épidémie comme une sorte de cycle relevant de l'apparition ou de la virulence accrue d'un agent infectieux, susceptible d'être transmis par inhalation, par ingestion ou par inoculation, dont les effets vont en s'accentuant pendant une période plus ou moins longue, — puis s'atténuent, soit par un épuisement spontané du virus, soit à la suite des mesures prophylactiques ou thérapeutiques qui ont été prises (sérums, vaccins, médicaments spécifiques, etc....).

A la rigueur, nombre de ces termes peuvent s'adapter aux « épidémies » de goitre sans qu'ils soient trop violentés.

Mais tant de facteurs interviennent et dans des sens si différents, pour aboutir tous, il est vrai, à une perturbation plus ou moins profonde du métabolisme iodé, qu'il vaudrait sans doute mieux trouver une autre appellation.

IV. Les caractéristiques anatomiques du goitre endémique en France.

Nous n'avons pas remarqué en France, comme l'a fait Mac Carrison aux Indes, qu'il y ait une relation constante entre certains types anatomiques de goitres et certains causes d'endémie.

Mis à part les cas, relativement rares chez nous, de goitres opérés chez les enfants ou les adolescents et revêtant le type de l'hyperplasie thyroïdienne diffuse, la très grande majorité des goitres se présentent sous la forme nodulaire (environ 70 à 80 %).

La forme uni — ou pauci nodulaire est certainement la plus fréquente. Les noyaux goitreux présentent un volume variable, allant de celui d'une noisette à celui d'une grosse orange; les goitres plus volumineux restent l'exception. Nous n'opérons que rarement des glandes thyroïdes farcies de très nombreux noyaux.

La forme nodulaire parenchymateuse domine, c'est-à-dire que l'endémie se manifeste le plus souvent par une déviation du tissu thyroïdien vers le type adénomateux. Mais il est vraisemblable que ces noyaux d'adénome se développent fréquemment, pour ne pas dire presque toujours, sur une glande déjà modifiée en masse, soit congénitalement, soit au cours des premières années.

L'adénôme fœtal (de Wölfler) n'est pas commun, a peine $^1/_{10}$ des goitres nodulaires.

Après une phase de prolifération, qui n'est pas localisée seulement à quelques vésicules, mais à un grand nombre d'entre elles, l'adénôme conserve pendant un temps variable un aspect homogène; car le tissu épithélial progresse en harmonie avec le tissu conjonctif de soutien qui lui apporte ses vaisseaux nourriciers.

Presque dès le début, une capsule, toujours nettement individualisée, sépare le tissu adénomateux de la glande normale ou hypertrophiée en masse.

Mais lorsque l'adénôme atteint un diamètre de quatre à cinq centimètres, nous assistons à des modifications qui sont essentiellement liées à des troubles circulatoires.

Les vaisseaux qui traversent la capsule se résolvent à l'intérieur de l'adénôme en une infinité de capillaires abondants, mais

de texture précaire. Ils sont friables, de structure fragile, facilement compressibles. Les accidents dystrophiques sont la règle au niveau de la zône de souffrance, les échanges y sont ralentis, la prolifération cellulaire et la sécrétion glandulaire abolies, contrairement à la zône périphérique sous-capsulaire qui reste la seule zône d'accroissement de l'adénôme.

Toutes les modifications de la zône centrale s'enchaînent, lentes et progressives. Elles débutent par une infiltration séro-colloïde qui s'accompagne d'une raréfaction des vésicules, de leur diminution de volume ou de leur fusion, et finalement de leur disparition. A leur place, va s'étaler un tissu amorphe, pauvre en cellules conjonctives fixes et en fibres collagènes, que dissocie un abondant liquide interstitiel, se colorant à la façon de la colloïde diluée. Ce tissu présente grossièrement l'aspect de certains myxomes: de là l'épithète tout à fait erronée d'adénome myxoïde, que donnèrent certains auteurs à cette variété dégénérative d'adénome.

Les lésions progressant, l'élément épithélial semble voué à la disparition. Il est d'ailleurs souvent facile de retrouver l'emplacement des vésicules mortes, car leur moule persiste de façon parfaite sous l'aspect de cavités arrondies complètement déshabitées.

Plus tard, lorsque toute circulation est définitivement abolie à leur niveau, les tissus de la zône centrale sont voués à la nécrose totale aseptique dans la grande majorité des cas.

Cette zône se creuse de géodes irrégulières, à contenu séro-hémorragique, dans lequel le microscope a grand peine à déceler des éléments thyroïdiens très déformés, souvent même méconnaissables. Cette fonte progressive aboutit à la production de pseudo-kystes, ne présentant jamais le moindre revêtement épithélial.

Ces lésions s'accompagnent très fréquemment d'hémorragies, qui accélèrent encore le processus de nécrobiose en comprimant et en remaniant les tissus adénomateux périphériques. Ces derniers sont souvent réduits à une couche de quelques millimètres d'épaisseur. A ce niveau persistent des éléments thyroïdiens disposés soit en vésicules de petit volume, à sécrétion colloïde réduite, soit en travées plus ou moins irrégulières.

Arrivé à ce stade, le goitre ne s'accroit plus par reproduction de ses éléments épithéliaux, mais par transsudation de sérum et par hémorragies interstitielles.

Le processus de destruction centrale s'accompagne la plupart du temps d'une réaction conjonctive périphérique plus ou moins intense. La capsule, au début réduite à quelques rares éléments conjonctifs, s'épaissit et forme une véritable barrière séparant la

tumeur proprement dite de la glande saine, qui présente pourtant à ce niveau une légère hyperplasie de son tissu conjonctif de soutien.

A cette forme d'adénome parenchymateux s'oppose le goitre nodulaire kystique, caractérisé par la prédominance des phénomènes de sécrétion colloïde, tels ceux de prolifération. Cette forme plus rare ne présente rien de particulier; elle n'est pas le siège comme la forme précédente de lésions dégénératives progressives, son évolution est infiniment plus torpide, exception faite naturellement des cas compliqués d'infection ou d'hémorragie intrakystique.

Ce sont en somme toutes les altérations dégénératives précédentes qui donnent à la plupart des goitres leurs aspects macroscopiques souvent si différents. Mais, sous leur polymorphisme apparent, la plupart des lésions évoluent suivant un rythme qu'on ne peut rompre.

Ce sont les lésions initiales: hypertrophie dysthyroïdique, constitution, développement et encapsulement de l'adénome, qui semblent relever directement des facteurs goitrigènes.

Par contre, les lésions dégénératives secondaires ne dépendent pas à notre avis de ces facteurs. Elles sont banales, commandées uniquement par des troubles vasculaires, dont la date d'apparition, l'intensité et l'extension dépendent surtout de la rapidité d'accroissement du nodule goitreux.

Du point de vue étiologique où nous devons nous placer dans ce rapport, la connaissance des lésions fondamentales et contingentes du goitre endémique, ne nous conduit donc pas à des conclusions plus précises que l'exposé fait plus haut des causes incriminées. Il n'y a là aucun processus caractéristique d'une infection microbienne ou d'une intoxication chronique par des produits organiques ou minéraux.

D'ailleurs, en dehors des lésions infectieuses aiguës et subaiguës, en dehors de certaines réactions tissulaires dites caractéristiques (telle la cellule géante, commune pourtant à la tuberculose, à la syphilis et aux pseudo-tuberculoses), les réactions de la glande ne peuvent-elles pas être les mêmes vis-à-vis des processus les plus variés ? Poncet insistait beaucoup sur la fréquence des goitres toxibacillaires, développés chez les tuberculeux, sans lésions spécifiques.

V. Etiologie et métabolisme de l'iode.

Nous laisserons à nos corapporteurs, chargés de la physiologie pathologique du goitre, le soin d'exposer les altérations apportées par l'endémie, soit dans les fonctions de la glande thyroïde, soit dans les échanges généraux de l'économie, notamment en ce qui concerne le métabolisme de l'iode. La constatation faite par presque tous les chimistes, de la diminution des quantités de l'iode dans la thyroïde des goitreux, de sa disparition presque complète dans celle des crétins et de certains myxoedémateux, malgré l'hypertrophie apparente parfois énorme de la glande qui a pris des proportions monstrueuses, est la preuve indiscutable que les causes de l'endémie se font sentir d'abord et essentiellement sur ce métabolisme de l'iode.

Dès les travaux de Chatin sur la thyroïde et l'iode, bien avant la découverte de la thyroïdine par Baumann et Oswald, de la thyroxine par Kendall, avant la reconstitution synthétique de la thyroxine par Harrington, on avait incriminé comme cause essentielle de l'endémie goitreuse l'absence d'iode ou de combinaisons iodées dans le sol et dans les eaux d'alimentation. Et l'on invoquait à l'appui de cette thèse les succès obtenus chez les goitreux par le traitement iodé.

Mais rapidement on reconnut que la carence iodique du goitreux ne pouvait reconnaître comme origine cette déficience en iode du sol ou des eaux. En effet, certaines régions d'endémie s'étendent sur le bord de la mer, où l'atmosphère, les plantes, les eaux d'infiltration sont riches en iode. De plus, tous les travaux entrepris par M. Mac Carrison depuis 20 ans et contrôlés par nombre d'expérimentateurs concluent que si l'addition d'iode aux aliments et à l'eau prévient l'apparition du goitre, ou en retarde l'évolution chez les hommes et les animaux soumis, par ailleurs, à l'influence d'agents goitrigènes, la proposition inverse ne peut être soutenue; le goitre endémique s'observe également dans les régions dont le sol et les eaux sont pauvres ou riches en iode. Et lorsqu'on provoque expérimentalement le goitre chez les animaux par l'absorption des microbes intestinaux recueillis chez les sujets goitreux, ou de leurs toxines, il est à peu près indifférent que le sol où paissent les chèvres, que les eaux où nagent les truites en expérience, soient reconnus à l'analyse plus ou moins riches en iode, pourvu qu'ils ne soient pas contaminés.

Tout ce que l'on peut dire, c'est que les agents goitrigènes semblent rendre la glande thyroïde incapable de fixer l'iode et

d'élaborer le produit de sa sécrétion normale, la thyroxine, nécessaire à l'équilibre des échanges dans l'organisme.

VI. Conclusions générales.

Que pouvons- nous conclure des faits rapportés plus haut touchant l'étiologie et la régression de l'endémie goitreuse en France?

Tout d'abord que l'étiologie du goitre n'est pas univoque.

Le goitre endémique n'est pas la résultante d'une cause unique, mais de causes multiples, dont l'action isolée ou synergique aboutit, sans doute, à la création de variétés anatomo-cliniques que nous ne savons pas encore identifier de façon précise et que nous englobons sous la même dénomination.

Sans revenir à la théorie désuète des causes multiples qui arrivait à accepter le rôle de plus de 50 facteurs étiologiques, nous admettons toutefois que si le facteur hydrique est l'acteur principal les causes annexes, misère physiologique, alimentation défectueuse, atmosphère confinée et viciée des masures insalubres, intoxications et infections digestives chroniques, etc. jouent un rôle important.

Il est non moins certain que l'endémie trouve une de ses causes de persistance, sinon d'extension, dans ce fait que de nombreux individus tarés au point de vue thyroïdien perpétuent, en s'unissant, leur fragilité thyroïdienne soit en procréant des sujets dont le système thyroïdien est congénitalement déficient et incapables d'assurer les échanges normaux, soit en rendant leur descendance infiniment plus sensible à l'influence nocive des facteurs goitrigènes.

Quant à l'eau, est-ce par les produits chimiques qu'elle contient, par les agents microbiens qu'elle transporte, par les toxines de ces microbes, ou par un état physique spécial (radioactivité ?) qu'elle acquiert des propriétés goitrigènes, nous ne saurions le dire ; à l'heure actuelle il est impossible de trancher le débat. L'on ne peut que suggérer à ce sujet des hypothèses plus ou moins plausibles. La plus vraisemblable est celle qui fait à l'infection la part prépondérante.

Quelle que soit la nature intime, non pas du facteur spécifique improbable, mais des facteurs goitrigènes, souvent associés, il semble que ces derniers agissent tous en troublant le mécanisme intime du métabolisme de l'iode, normalement régi par le corps thyroïde ; en

d'autres termes en provoquant une carence iodique.

Le mécanisme de cette carence iodique est loin d'être élucidé ; n'est-elle même pas formellement niée par certains auteurs ?

Pourtant le seul fait que l'administration systématique d'iode peut limiter l'endémie en agissant à la fois sur la glande thyroïde, sur sa structure et sur ses fonctions essentielles, mérite d'être pris en sérieuse considération. Cet autre fait, qu'il suffit de quantités très minimes d'iode pour obtenir un résultat ne cadre-t-il pas avec toutes nos connaissances sur la biochimie de l'iode dans l'organisme ?

Les facteurs goitrigènes agissent-ils en détournant à leur profit l'iode disponible ou empêchent-ils l'organisme de l'assimiler ? augmentent-ils les besoins de ce dernier de telle façon que le taux d'iode ingéré soit tout à fait insuffisant ? Ce sont là autant de questions auxquelles nous ne pouvons répondre à l'heure actuelle.

Quoiqu'il en soit, l'hypertrophie thyroïdienne peut être considérée comme une hypertrophie fonctionnelle compensatrice, consécutive à la raréfaction de la combinaison iodée et de la matière première élaborée par la glande thyroïde.

Aussi tous les facteurs qui augmenent les besoins de l'organisme en iode sont-ils par contre-coup des causes favorisantes importantes, puisque la plupart du temps ce sont eux qui déclenchent les phénomènes de carence iodique et l'hypertrophie consécutive de la glande thyroïde ; ce sont avant tout la puberté, la grossesse, la lactation et la ménopause.

Toutefois cette notion de carence iodique ne doit pas faire perdre de vue l'existence de facteurs goitrigènes multiples ; il ne suffit pas pour enrayer l'endémie de prescrire systématiquement l'ingestion d'iode. Il faut encore, ainsi que le démontre nettement notre étude des causes de régression de l'endémie goitreuse, en France, lutter sur un autre terrain qui est le terrain social; toutes les améliorations hygiéniques, qu'elles concernent l'alimentation, l'habitation, la sélection des eaux de boisson, etc., contribuent d'une façon indiscutable à la disparition progressive du goitre.

Le goitre endémique ne doit d'ailleurs plus être considéré comme une affection strictement limitée à la glande thyroïde, mais comme un trouble général de la nutrition, se manifestant par des troubles fonctionnels, somnolence, apathie, ralentissement des fonctions cérébrales, myxoedème, puis par des lésions thyroïdiennes

d'abord curables au début, définitives à la longue, lorsque sont apparues les lésions dégénératives étudiées plus haut et qui n'étant pas causées par les facteurs goitrigènes, ne peuvent disparaître lorsque cesse l'action de ces derniers.

* * *

Résumé:

L'endémie goitreuse sévit en France avec une intensité variable dans 37 départements; dans les 49 autres, le goitre est exceptionnel.

Mis à part les foyers isolés de l'Aisne et de l'Orne, les régions goitrigènes forment deux groupes:

a) un groupe pyrénéen relativement restreint s'étendant comme une bande le long de la chaîne des Pyrénées;

b) un groupe beaucoup plus important, occupant le Massif central et la plus grande partie de l'Est de la France, depuis l'Alsace au Nord jusqu'aux Alpes Maritimes au sud, avec un maximum d'intensité en Savoie, Haute-Savoie, Hautes-Alpes, Ardèche et Puy-de-Dôme.

Ce groupe embrasse dans son ensemble les zônes montagneuses constituant la partie ouest du grand système alpin.

Depuis une trentaine d'années, la répartition géographique du goitre en France n'a pas varié.

Les différents facteurs dépendant de la configuration purement géographique (altitude, orientation, aération, humidité, etc.), ne jouent qu'un rôle accessoire.

La meilleure preuve en est que l'endémie goitreuse, tout en restant confinée dans les mêmes régions a considérablement diminué d'intensité.

Cette constatation ressort de la façon la plus nette des recherches et enquêtes que nous avons effectuées en 1927, soit auprès des médecins civils exerçant dans les régions signalées plus haut, soit auprès des médecins militaires chargés des conseils de revision, soit auprès des Conseils d'hygiène des départements.

Aucun traitement prophylactique par l'iode n'a été systématiquement appliqué.

Nous admettons comme causes de régression de l'endémie:

a) l'amélioration de l'adduction des eaux de boisson,

b) l'usage plus répandu du vin,

c) l'émigration, temporaire ou non, hors des zônes goitrigènes,

d) la diminution des mariages consanguins,

e) l'amélioration de l'hygiène générale (propreté individuelle, transformation des locaux d'habitation, l'amélioration de l'alimentation, etc.).

C'est donc que nous reconnaissons au goitre endémique des causes multiples.

Toutefois le facteur hydrique joue un rôle primordial; il existe indiscutablement des eaux goitrigènes.

L'eau est-elle le vecteur d'agents microbiens - de produits toxiques - ou de substances chimiques provenant essentiellemnt de la constitution géologique du sol qu'elle traverse? S'agit-il d'un état physique particulier, d'une radio-activité certaine, comme semblent le prouver les recherches de Répin?

Aucun fait suffisamment demonstratif ne nous permet à l'heure actuelle de trancher le débat.

Le facteur hydrique agit en troublant le métabolisme de l'iode, en provoquant une carence relative ou absolue de ce dernier.

Tous les facteurs qui augmentent les besoins de l'organisme en iode sont par contre-coup des causes favorisantes importantes, car ce sont ceux qui la plupart du temps déclenchent l'apparition des phénomènes de carence; signalons en particulier: la puberté, la grossesse, la lactation, la ménopause.

Aussi avons-nous tendance à considérer le goitre endémique non pas comme une affection strictement limitée à la glande thyroïde, mais comme un trouble général de la nutrition. Le goitre n'est que l'expression thyroïdienne de troubles du métabolisme de l'iode, dont l'étiologie n'est pas univoque.

Le terme de goitre endémique est un terme générique concernant des lésions thyroïdiennes très différentes, les unes correspondant à des altérations destructives de la glande, les autres à la prolifération réactionnelle de l'épithélium sécréteur.

En France, le goitre ordinairement observé est le goitre nodulaire, soit parenchymateux, soit kystique; l'hyperplasie diffuse est exceptionnelle.

La basedowification est assez rare.

La transformation néoplasique est rare également: 25 sur 1000 environ. Il est cependant à noter que 85 à 90% des cancers thyroïdiens obervés évoluent sur des goitres préexistants.

* * *

Zusammenfassung:

In Frankreich sind 37 Departemente von der Kropfendemie in verschiedenem Grade betroffen; in den 49 andern Departementen wird der Kropf nur ausnahmsweise beobachtet.

Abgesehen von einigen isolierten Herden in den Departementen Aisne und Orne, beschränken sich die Kropfgebiete auf zwei Gruppen, eine kleine in den Pyrenäen und eine grosse im Zentrum und im Osten Frankreichs vom nördlichen Elsass bis zum Süden der Alpes maritimes.

Die geographische Verteilung des Kropfes hat in Frankreich seit 30 Jahren nicht geändert.

Höhenlage und Klima spielen in der Entstehung des Kropfes eine nur nebensächliche Rolle. Beweis dafür ist, dass bei gleichbleibender geographischer Verbreitung der Kropf an Intensität abgenommen hat. Eine systematische prophylaktische Behandlung mit Jod hat nicht stattgefunden.

Wir nehmen als Ursachen des Rückgangs der Endemie an:

a) die Verbesserung der Trinkwasserzufuhr,
b) die Zunahme des Weinkonsums,
c) die Auswanderung (vorübergehend oder definitiv) aus den Kropfgebieten,
d) die Abnahme der Ehen unter Blutsverwandten,
e) die Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen (persönliche und allgemeine Hygiene, Verbesserung der Wohnverhältnisse und der Ernährung etc.).

Es gibt demnach mehrere Ursachen des endemischen Kropfes. Immerhin spielt dabei das Trinkwasser eine Hauptrolle; es existieren unzweifelhaft Wasser, die Kropf erzeugen.

Die Wirkung des kropferzeugenden Trinkwassers ist damit zu erklären, dass es den Jodstoffwechsel stört, indem es einen relativen oder vollständigen Mangel an Jod hervorruft.

Alle Faktoren, die den Bedarf des Organismus an Jod erhöhen, wirken begünstigend für die Entstehung des Kropfes (Pubertät, Schwangerschaft, Laktation, Klimakterium).

Wir betrachten den Kropf nicht als eine streng auf die Schilddrüse lokalisierte Affektion, sondern als eine allgemeine Störung der Ernährung.

Die Bezeichnung endemischer Kropf ist ein Sammelname, unter dem die verschiedensten Schädigungen der Schilddrüse zusammengefasst werden, die zum Teil mit atrophischen Prozessen der

Drüse, zum Teil mit Proliferation des sezernierenden Epithels infolge Reizwikung einhergehen.

Der in Frankreich gewöhnlich vorkommende endemische Kropf ist die Struma nodosa parenchymatosa oder cystica. Diffuse Hyperplasie der Schilddrüse (Struma diffusa) wird nur ausnahmsweise beobachtet.

Basedowifikation der Struma ist selten.

Tumorbildung in der Schilddrüse ist ebenfalls selten. 85 bis 90% des Karzinom der Schilddrüse entstehen auf Grund schon vorhandener Strumen.

* * *

Conclusions :

In France 37 departments are subject in varying degrees to endemic goitre; in the other 49 departments goitre is only exceptionally met with.

Apart from a few isolated communities in the departments of Aisne and Orne, the goitrous districts are confined to two groups, a small one in the Pyrenees and a big one in the centre (massif central) and in the east of France from Northern Alsace to the south of the Alpes Maritimes.

The geographical distribution of goitre in France has not changed during the past thirty years.

Altitude and climate play only a subsidiary part in the genesis of goitre. This is proved by the fact that goitre has decreased in inttensity though its geographical distribution has remained the same. No systematic preventive treatment with iodine has so far come to light.

We assume the cause of the decrease to be:

a) The improvement of the supply of drinking water,

b) The increase in the consumption of wine,

c) Emigration (temporary or permanent) from the goitrous districts,

d) Decrease in the number of marriages between blood relations,

e) The improvement in the general conditions of living (personal and general hygiene, improvement of conditions in the home and of nourishment etc.)

Hence we see that there are several causes of endemic goitre. Nevertheless drinking water plays the most prominent part. There are beyond all doubt certain kinds of water which produce goitre.

The action of the goitre-producing water is to be explained by its interference with iodine metabolism, causing relative or complete insufficiency of iodine.

All factors therefore which increase the need of the system for iodine favour the appearance of goitre (puberty, pregnancy, lactation, climateric period).

We regard goitre not as an affection strictly confined to the thyroid, but as a general disturbance of nutrition.

The designation of endemic goitre is a general term covering the most varied affections of the thyroid, which partly take the form of atrophy of the gland, partly that of proliferation of the secretory epithelium as a result of irritation.

The type of endemic goitre usually found in France is struma nodosa parenchymatosa or cystica. Diffuse hyperplasia of the thyroid gland (struma diffusa) is only rarely observed.

Toxic goitre is rare.

New growths in the thyroid gland are also rare. 85 to 90% of the cases of carcinoma in the thyroid gland occur as a result of an already existing struma.

* * *

Riassunto:

L'endemia gozzigena esiste in Francia con intensita varia in 37 dipartimenti ; negli altri 49 il gozzo è un'eccezzione.

Messi in disparte i focolai dell'Aisine et dell'Orne, le regioni gozzigeni formano due gruppi, uno relativemente ristretto nelle Pirenei, un altro più importante nella parte montagnosa centrale (Massif central) et nella parte orientale della Francia, dall'Alsazia al nord fino alle Alpe Maritimi al Sud.

Da una trentina d'anni, la distribuzione geografica del gozzo in Francia non ha subito modificazioni.

Le condizioni differenti di altitudine, di orientazione, di aerazione ecc. non hanno che un'azione accessoria. La prova l'abbiamo nel fatto che l'endemia gozzigena, pur restando limitata nelle stesse regioni, ha notevolmente diminuito di intensità. Nessuno profilassi iodica fu sistematicamente applicata.

Noi ammetiamo come causa del regresso dell'endemia :

a) il miglioramento delle acque potabili,

b) la diffusione dell'uso del vino,

c) l'emigrazione, permanente e temporanea, fuori delle zone gozzigene,

d) la diminuzione dei matrimonii consanguinei,

e) il miglioramento dell'igiene generale (pulizia del corpo, trasformazione delle abitazioni, miglioramento dell'alimentazione ecc.)

Ciò dimostra che noi mettiamo il gozzo endemico in relazione con parencchie cause.

Tuttavia le acque potabili hanno l'azione capitale; esistono senzo alcun dubbio acque gozzigene.

L'acqua gozzigena agisce alterando il metabolismo dell'iodio, provocando la sua carenza assoluto o relativa.

Tutte le cause che aumentano il bisogno di iodio per l'organismo (pubertà, gravidanza, periodo di allatamento, menopausa) favoriscono il gozzo.

Per queste ragioni noi tendiamo a considerare il gozzo endemico non come una lesione strettamente limitata alla tiroide, ma come un disturbo generale della nutrizione.

La denominazione di gozzo è una denominazione generale che si riferisce a lesioni tiroidee molto differenti, le une che corrispondono ad alterazioni distruttive della ghiandola, le altre alla proliferazione, come fatto di reazione, dell'epitelio di secrezione.

In Francia, il gozzo che si osserva ordinariamente è il gozzo nodulare, sia parenchimatoso, sia cistico: l'iperplasia diffusa è eccezzionale.

Le forme di Basedow sono rare.

La trasformazione neoplastica è pure rara, 25 per 1000 all'incirca. Bisogna però notare che 85 o 90 per cento dei cancri della tiroidea di sviluppano su gozzi preesistenti.

Abstract of report on the aetiology and epidemiology of endemic goitre.

By Robert McCarrison.

Two types of endemic goitre are recognized: 1. the classical type of mountainous regions, variously named parenchymatous goitre, adeno-parenchymatous goitre and chronic hypertrophic goitre, rarely associated with Graves's Disease but commonly associated with cretinism, deaf-mutism and various forms of physical and mental deterioration; and, 2. the diffuse colloid type of the plains and low alti-

tudes, commonly associated with Graves's Disease but rarely associated with cretinism or other stigmata of physical and mental deterioration. The first type is least common in childhood but increases in incidence, in size, and in nodular character as age advances, attaining to its acme about the age of fifty. The second type is most common in childhood, attains to its acme about the age of puberty and lessens rapidly, or gradually disappears, after the age of statural puberty has passed. Both types may occur in the same locality. A third type — the lymph-adenoid goitre — is briefly referred to as likely to be found in Western Countries intermingled with goitres caused primarily by endemic influences.

1. The epidemiological features of the classical type of endemic goitre and cretinism are described; and its relation to geological formations, to food-supply, to iodine-deficiency, to unhygienic conditions of life and to intestinal infection is considered. Evidence is provided of the experimental production of goitre in man, of the experimental production of its complete clinical expression in animals (congenital goitre, cretinism and parathyroid disease), of its cure, and of its eradication from an endemic locality: all by means which indicate a causal relationship of gastro-intestinal infection to this type of endemic goitre. The subsidiary part played by iodine-deficiency in its causation is recognized; and the intimacy of its interaction with other factors concerned in the production of this type of goitre is emphasized.

2. The known epidemiological facts in regard to the chronic, diffuse colloid type of endemic goitre are stated; and the paucity of complete epidemiological surveys or of serious attempts at its differentiation from the classical type of the disease are referred to. The confusion in regard to the causation of the « goitres » and the difficulties attendant on a prophylaxis which is common to them all are considered to be due to this inadequate differentiation. Experimental evidence is provided pointing to the possible influence of a disturbed calcium-iodine-balance in the causation of « colloid goitre ».

3. The dietetic conditions under which the lymph-adenoid type of goitre arises in rats are described. Man is commonly subjected to similar dietetic conditions. The prediction appears, therefore, to be justified that this type of goitre is likely to be common in Western Countries where certain food habits prevail, and that it may be a fore-runner of Graves's Disease or myxoedema. Lymph-adenoid goitre is not related in its origin to iodine-deficiency.

Twenty-two sheets illustrating by charts, photographs and photo-

micrographs, the various matters dealt with in the Report, and affording a pictorial record of the Author's work on this subject during the past 25 years, are submitted for exhibition.

The aetiology and epidemiology of endemic goitre.

By Robert McCarrison
Pasteur Institute, Coonoor, S. India.

I have to thank the President and Council of the Swiss Goitre Commision for the honour they have done me in inviting me to present a Report on the Aetiology and Epidemiology of Endemic Goitre to this Conference, and to express my regret that it has not been possible for me to do so in person.

Introduction.

With changing conditions of life, improvements in sanitation, protection of water-supplies, modifications in food habits and in food, the character, incidence and sequelae of goitre have changed and its geographical limits appear to have widened even within the last 25 years. Formerly it was to be found mainly in hilly regions where persons with large pendulous goitres, and sufferers from cretinism, deaf-mutism and idiocy, were commonly encountered. To-day these grosser manifestations of the disease are less common, even in its old endemic haunts; and instead, we find smaller goitres, more widespread in their geographical distribution and more often associated with thyrotoxicosis. It is only in such localities as Himalayan India and the more remote parts of other mountainous regions where old habits and customs still prevail, and to which the amenities of modern civilization have not yet penetrated, that the classical type of endemic goitre is likely to be encountered in a state of aetiological purity. In these localities goitre-producing influences remain the same to-day as formerly; while in others they have lessened or new influences have been added to them. The constellation of causes which gives rise to goitre is not always the same, nor is the character of the disease identical, in different parts of the world.

Types of goitres.

I recognize two types of endemic goitre differing in their epidemiology, aetiology and pathology. The first is the classical type occurring in mountainous regions, and variously named parenchymatous goitre, adeno-parenchymatous goitre,

simple hyperplastic goitre, and chronic hypertrophic goitre. The second is the diffuse colloid goitre which occurs more especialliy in lowland regions. The geographical limits of these two types may meet or overlap so that both may occur together in the same locality; while both may be sporadic elsewhere than in their favourite regional haunts. Intermingled with them there may be other simple, or non-toxic, goitres which are unrelated in their origin to endemic influences; of these I shall refer to one under the provisional designation of lymph-adenoid goitre (a term introduced by Williamson and Pearse, 1925). «Physiological goitre», which may occur in endemic and in non-endemic localities alike, and such terminal phases of the goitrous process as «cystic goitre», «fibrous goitre» and «calcareous goitre», will not be considered. I have, therefore, to deal with three types of thyroid enlargement:

A. Parenchymatous or chronic hypertrophic goitre,
B. Diffuse colloid goitre, and,
C. Lymph-adenoid goitre.

A. THE PARENCHYMATOUS OR CHRONIC HYPERTROPHIC TYPE OF ENDEMIC GOITRE.

This is the classical type of endemic goitre occurring in mountainous regions, such as the Alps and Himalayas, in association with cretinism, deaf-mutism and various forms of physical and mental deterioration. It is the type described by the older writers (Malacarme, Fodéré, Coindet, Maunoir, Iphofen, the Sardinian Commission, Saint-Lager, Baillarger, T. Kocher, H. Bircher and many others) to whom all students of endemic goitre are under deep obligation. It is, too, the type which may occur in animals living in captivity under unhygienic conditions of life: as in rats confined in unhygienic cages, or in fish reared in unhygienic tanks or ponds.

Pathological definition.

Pathologically the condition is a true hypertrophy in which the secretory phase of the gland's activity predominates, hyperplasia is pronounced, and many new vesicles are formed. Overstrain ultimately leads to fibrosis, with the appearance in the organ of circumscribed areas of more or less solid glandular tissue (adenomata) or of colloid-containing vesicles (colloid adenomata) or of both; the amount of colloid material in the gland appearing to depend on locality. In its early stages, as in childhood, it is of the parenchymatous type; in its later stages, as in adults, it is of the adeno-parenchymatous type.

In this state of sustained hypertrophy the thyroid is constantly straining to satisfy the needs of the tissues for its active principles but just falling short of doing so; consequently, in regions where the disease exists in a state of aetiological purity, as in certain parts of Himalayan India, evidences of hypothyroidism are constantly to be seen in sufferers from it; hyperthyroidism (thyrotoxicosis) rarely or never. In the pregnant female this sequence of events may result in failure of the maternal thyroid to satisfy adequately the needs of her own tissues, and those of the developping foetus, for the gland's products; especially when some additional burden (fright, mentol worry, or attacks of acute disease) is placed on its resources. As a result the foetal thyroid is unduly stimulated and congenital goitre or cretinism may arise in the offspring : a sequence of events which is equally true of experimental animals.

Epidemiology.

This type of goitre has distinctive epidemiological features: it has its home in the high mountain ranges of the world, prevailing chiefly in their dark and narrow valleys and at altitudes which may be as high as 10,000 feet or more above sea-level. It is essentially a place disease. It prevails with different degrees of intensity in different regions and in different parts of the same region, as in villages, or even in houses, situated adjacent to one another. The intensity of the endemic is subject to fluctuation, being greater at one time than at another. It has made its appearance in places where formerly it was unknown, and has disappeared from others, or persisted in them only as isolated cases; its disappearance has sometimes been noted to follow the canalization of water-supplies and improvements in sanitation. It is especially prevalent in agricultural and pastoral districts, although in many towns in endemic zones it may be rife. It is commoner in the poorer than in the richer classes, and in agricultural labourers than in those of other occupation; many persons may escape it altogether even in regions of high endemicity. It exhibits a distinct seasonal incidence, being more prone to make its first appearance in the spring and early summer months in persons not previously affected, or to undergo further enlargement at this season in persons who already suffer from it. Epidemics may occur in susceptible individuals or in newcomers to an endemic zone, as in school-children or troops, who may acquire the malady in as short a time as 15 to 30 days. There is a marked family predisposition or hereditary tendency to the

disease, the children of goitrous mothers being very prone to become goitrous; consanguinity favours its development. It is associated with congenital goitre, cretinism (myxoedematous and tetanic), deaf-mutism and idiocy; these sequelae being as much a part of the endemic as the goitre itself. Apart from congenital goitre the malady is less common in childhood than in later life, but it gradually increases in incidence as age advances attaining to its acme between the ages of 50 and 60 years. In regions of low endemicity it is much commoner in females than in males, while in regions of high endemicity its incidence in the two sexes is more equal. There is a marked tendency to spotaneous recovery in early cases, following their removal from the endemic zone; « first attacks » rarely proceed beyond a certain point of size, the gland enlarging by a step-like series of seasonal increases; in the endemic zone itself 10 per cent or more of « first attacks » may recover spontaneously, a figure which varies in different localities.

The endemicity of this type of goitre cannot be gauged by the prevalence of thyroid swellings in childhood. Goitre-surveys confined to school-children may accordingly be misleading: they commonly include the slightest swelling of the gland (in some surveys as many as 90 per cent are of this order) which may be either normal to the individual or are of a transitory character not persisting into adult life; and, they may imply a high degree of endemicity of the disease which does not exist. The limitation of such surveys to children is as if we were to attempt the differentiation of the « fevers » by looking only at their beginnings while ignoring their course and sequelae. A proper index of the endemicity of the classical type of endemic goitre is only afforded by (1) the number of goitrous subjects in the general population, or in random samplings of the population at different age periods; (2) the proportion of males to females affected; (3) the number of cretinous children, deaf-mutes and idiots; (4) the number of susceptible new-comers to an endemic district who acquire the disease within a fixed time; and, (5) the size and character of individual goitres. Nothing has done more to confuse the issues involved in the aetiology of the « goitres » than the failure to recognize these criteria on which the endemicity of the classical type of the disease can alone be based.

Causation

From time immemorial this type of endemic goitre has been associated in its origin with water; and even in the present state of discontent which pervades our knowledge of its causation, its

relation to drinking-water is generally admitted. The occurrence of the disease in fish, its experimental production in man, goats, dogs and rats, by means of substances contained in water, and outbreaks of it following the consumption of certain waters, are among the most striking proofs of the truth of this relationship. Attempts have been made, from time to time, to explain it (a) by the excessive richness of the water in some chemical ingredient either in solution or in suspension, (b) by the poverty of the water in some chemical substance, notably iodine, and (c) by the presence in the water, either in suspension or in solution, of organic matter (notably pathogenic agents or their products). The soils with which the waters come in contact have likewise been suspected of imparting to them goitrigenous properties, or of failing to impart to them some chemical substance in sufficient amount to prevent the development of the malady.

At the present time two theories have survived from amongst the many promulgated to account for this disease: the first is the iodine-deficiency theory, which sees in the poverty of iodine in the water, the soil, and the foods grown on that soil, the essential cause of goitre; the second is the infectious or toxic theory, which attributes it to some unknown pathogenic organism or to its products. Personally, I have come to believe that the truth lies in a judicious blend of both.

I propose briefly to set out the aetiological facts, as they are known to me, believing that they provide, even in their present incomplete state, a satisfactory explanation of the causation and distribution of this malady and its sequelae, and a rational means for their prevention.

Relation to geological formations.

I have not been able to satisfy myself that any close correlation exists between the endemicity of this disease and certain geological formations, nor that its causal agent is any inorganic substance either in solution or in suspension in drinking-water. In 1848 the Sardinian Commission found that no geological formation excluded the occurence of goitre and cretinism, but that the endemic was met with more frequently on the older than on the more recent formations. This is my opinion to-day. Nevertheless, I recognize that just as variations in the composition and quality of the food of residents in different endemic zones may impart variety to the pathological features of the goitres prevailing therein, so it may be that variations in the chemical constitution of drinking-water

may impart variety to the pathological characters of goitre, though not themselves the cause of the disease.

Omitting from consideration such influences as consanguinity, heredity, concomitant infections, and those which may be grouped together as « psychic » factors, the known facts in regard to the causation of this type of goitre centre round three things: iodine, food-supply and insanitary conditions of life ; the last leading, as I believe, to gastro-intestinal infection possibly of a specific kind. The results of our investigations in India dealing with the relation of this type goitre to iodine are as follows:

A. *RELATION TO IODINE.*

a) *Iodine-content of the soil and drinking-water.*

1. In sea-coast, sub-montane and montane localities (ex Himalayan India) where endemic goitre is unknown, the iodine-content of the soil may be very low (less than 5 parts per 10 millions), moderate in amount (25 to 45 parts per 10 millions) or high (100 to 400 parts per 10 millions). The freedom of these localities from goitre is, therefore, related to conditions of life other than the iodine-content of their soils.
2. The iodine naturally present in the soil cannot easily be washed out of it by rainfall or by floods.
3. The richness of a soil in iodine (100 to 400 parts per 10 millions) does not preclude the presence of thyroid swellings — for the most part the so-called « incipient goitres » — in 27,7 per cent of girls and in 11,8 per cent of boys, living, at altitudes of 6000 feet or so above sea-level, in places where endemic goitre and its sequelae (cretinism, etc.) are conspicuous by their absence in the general population. Nor does it preclude the presence of well-marked goitre in approximately 2,5 per cent of school-children; these goitres being unrelated in their origin to endemic influences.
4. In Himalayan regions where the classical type of endemic goitre exists alone, the iodine-content of the soil is, in general, less than 5 parts per 10 millions, although it may sometimes range between 10 and 45 parts per 10 millions parts of the soil. But the disease is not always endemic in villages whose soils are as poor in iodine as those of other villages in which the endemic prevails.
5. There is no evidence that in Himalayan India the incidence of the disease is in inverse ratio to the iodine-content of the soil.

In the heart of the endemic zone, as well as in the Himalayan foot-hills, two places adjacent to one another may have approximately the same amount of iodine in their soils yet goitre be endemic in the one and not in the other; or, the soils of two adjacent villages may be equally poor in iodine yet goitre be four times as prevalent in the one as in the other, although the water-supply and conditions of life of the inhabitants are the same.

6. The water-supply of one place may contain appreciable amounts of iodine (300 parts per 100 billion parts of water) and yet goitre be endemic therein; the water-supply of another, and adjacent place may contain no determinable amount of iodine and yet goitre may not be endemic therein; the water-supply of two places some miles apart may be the same and yet goitre be present in the one and not in the other.
7. Drinking-water containing 300 parts of iodine per 100 billion parts of water has not prevented the occurence of the disease in endemic form in the presence of a high degree of bacteriological impurity of the water; nor has the consumption of a drinking-water containing 1200 parts of iodine per 100 billions prevented the development of goitre under experimental conditions, in young men who consumed daily large amounts of the unboiled suspended matter removed by filtration or by sedimentation from a grossly polluted, goitre-producing water.
8. The substitution of a bacteriologically pure for a bacteriologically impure water has caused the rapid and complete disappearance of the disease from a place in which it had been endemic for 70 years, although the new water-supply contained less iodine than the old.
9. Iodine-containing salts or substitutes for salt appear to have an influence in preventing this type of endemic goitre.
10. The disease is in general more prone to arise in iodine-poor than in iodine-rich localities in Himalayan India, though iodine-poor localties both in the Hills and in the Plains may be free from it.

The investigations on which these conclusions are based were carried out independently by three chemists (Dr. Newcomb, Dr.Norris, and Mr. Viswanath) whose results were in general agreement. The Himalayan soils selected for study were from localities where my original investigations were made (1902—1911),

where the people wer entirely dependent on their own agricultural produce, where there was no importation of foods from outside sources which might have increased the iodine-intake of the inhabitants, where the foods consumed were the same and where – it may be expected — the iodine-content of the soil, and of the water irrigating that soil, would be reflected in the food-supplies. The net result of these investigations is that while a low iodine-content of the soil and drinking-water is, in Himalayan India, frequently associated with this type of endemic goitre this association is not invariable nor is iodine-deficiency in the soil and water the essential cause of the disease.

b) *Iodine-content of the food.*

Within recent years much work has been done on this aspect of the goitre problem, notably by v. Fellenberg in Switzerland, McClendon in the United States, and Hercus and his colleagues in New-Zealand. Their observations appear to indicate that a relatively low iodine-intake is commonly associated with a high prevalence of goitre. This association is, however, not invariable. Few foods are poorer in iodine than Indian polished rices, which contain less than 2 parts of iodine per 10 millions parts of the rice (Newcomb, 1927); yet goitre is very rare amongst the rice-eating races of India although their diet is composed mainly, and somestimes almost exclusively, of this cereal. During the course of my nutritional researches more than 1000 pigeons have been fed exclusively on one or other of 30 varieties of Indian rice. The general effect of these rices on the thyroid gland was to cause a reduction in its size; a very occasional effect was to cause thyroid enlargement. It follows, therefore, that some goitre-producing substance other than iodine-deficiency was present in those birds which developed goitre when fed on an exclusive diet of rice. This substance is either a metabolic or a bacterial toxin or a c o n t a g i u m v i v u m. Recently I obtained a deteriorated and bacteria-laden rice from a goitrous locality in Burma which caused large hyperplastic goitre in 12,5 per cent of birds fed exclusively upon it: a result so unsual as strongly to suggest that some p o s i t i v e goitre-producing agency — probably bacterial — was present in this rice and not present in others. Its iodine-content was found to be no greater or no less than that of other rices causing a reduction in size of the thyroid gland (Newcomb). Its deficiency in iodine was not, therefore, the essential cause of the goitre from which certain birds suffered.

Similarly, I have found (1927) that while a minority of pigeons develop large hyperplastic goitres when fed exclusively on an iodine-poor diet of American white-flour, the majority do not. The occurence of goitre in the minority cannot, therefore, be attributed solely to iodine-deficiency, but to the action of some positive agency peculiar to the affected birds.

Certain observers (1923) have reported the development within a few weeks of thyroid enlargement in rats fed on an iodine-poor diet consisting of oatmeal, patent flour, linseed meal, calcium phosphate, sodium chloride and distilled water. Recently (1926) I repeated this experiment using large numbers of rats caged under conditions of scrupulous cleanliness; the experiment being prolonged for several months. No appreciable enlargement of the thyroid gland occurred; but out of 24 thyroid glands examined histologically 50 per cent had small, single or multiple, cysts in one or both lobes of the organ; the number so affected being higher the longer the animals were fed on the faulty food. Thies diet is a very imperfect one, causing in my experiments, pernicious anaemia and vesical calculus.

I conclude, therefore, that the association of goitre with a low iodine-content of the food is not invariable, nor is iodine-deficiency the essential cause of the hyperplastic goitres which may occur in experimental animals fed exclusively on such iodine-poor and widely used foods as white flour and rice.

c) *Relation of Iodine to experimentally-produced goitre in animals.*

1. In iodine-poor localities (25 to 45 part of iodine per 10 millions parts of soil and 300 parts of iodine per 100 billions parts of the drinking-water) goitre may develop spontaneously in well-fed animals confined in dirty cages. This is, perhaps, the greastest pitfall in the experimental investigation of the disease. Only the most meticulous cleanliness will prevent the spontaneous development of goitre in laboratory animals in such localities. But cleanliness will prevent it, showing that lack of cleanliness is an important factor in its causation. It can also be prevented by increasing the consumption of iodine proportionately to the unhygienic conditions of life of the animals: as by the addition of potassium iodide, cod-liver oil or iodine to their food. Chlorine acts in a similar way though its action is less certain.

2. In iodine-rich localities (400 parts of iodine per 10 millions parts of soil) goitre rarely develops spontaneously in well-fed animals confined in dirty cages. But in these circum-

stances the thyroid gland tends to be larger than normal. Thus: two groups of pigeons, receiving the same food and water, were confined (1926) for a period of six months one above the other in the same pen, and separated only by the netted-wire floor of the upper compartment. Through this floor the faeces of those above dropped to the wooden floor of the compartment below which thus became impregnated with the droppings of both groups. At the end of six months the birds in the upper compartment were found to have thyroids weighing, on the average, 89 mgrms per kilogram of body-weight, while those in the lower had thyroids averaging 132 mgrms: an increase in size of nearly 50 per cent. When the experiment was repeated, the wooden floor of the lower compartment being removed and the birds thus having access to the iodine-rich earth, no noteworthy difference in size of the thyroids in the two groups was observed alhough the gland was still slightly larger in the less hygienic compartment. In these circumstances the iodine-rich earth appeared to counteract in some way the contamination of the soil resulting from the droppings of the birds.

In another experiment conducted in an iodine-poor locality (1913), the soil of which contained 10 parts of iodine per 10 millions, goats were tethered for many months on the same plot of ground, which in consequence became impregnated with their alvine discharges. Some were muzzled, so that they could not nibble at the polluted earth; these were hand-fed with clean food. Others were unmuzzled, and to these their fodder was thrown on the contaminated ground. Goitre occured among the unmuzzled goats but did not occur among the muzzled goats.

The essential cause of the thyroid enlargements which may result in these circumstances is the polluted state of the soil and of the food and water coming into contact with it. An iodine-rich soil appears to be antagonistic to the septic state of the ground which may result from the long residence of animals upon it, while an iodine-poor soil is not or not to the same extent. This may be due either to a local antiseptic action of the iodine in the soil itself, or to a higher intake of iodine by animals living on an iodine-rich soil and to a similar antiseptic action in their bodies, either by direct action or through the medium of the thyroid gland.

3. But while animals (pigeons, rats, goats, monkeys) confined in dirty cages, or living in insanitary surroundings, are less prone to develop goitre in iodine-rich than in iodine-poor localities they may, nevertheless, do so if their food be illbalanced in certain

respects although containing amounts of iodine sufficient for normal needs. Thus: if an excess of butter or of fatty acids be added to an otherwise well-balanced food hyperplastic goitre will arise in a proportion of the animals. This observation, which I made in 1919, has since been confirmed by Mellanby (1921) and more recently by Marine (1924). Similarly, if the food contains an excess of lime small goitres may arise but in this case the goitre is of the colloid type (1923). In these circumstances an increased provision of iodine proportionate to the excessive ingestion of fats or of lime will prevent the occurence of thyroid hyperplasia or the undue accumulation of colloid in the gland and the development of either type of goitre. If the fat added to the diet be cod-liver oil, which contains iodine in high concentration, goitre will not arise as shown by Mellanby and subsequently confirmed by me.

Goitres resulting in experimental animals from an excess of fats in the food develop earlier and attain to greater size in dirty than an clean cages, in iodine-poor than in iodine-rich localities, and in the early spring months than other seasons.

4. If 10-day old tadpoles be given a diet consisting of caseinogen, white-flour and green pond-weed, to which an excess of butter or of fatty acids is added then the thyroid gland does not assume its functional responsibilities and the tadpoles fail to grow. But if iodine be added to the food in amounts proportionate to the excess of fats then the functional activity of the gland is initiated and maintained and the animals grow normally.

These observations indicate that a sufficiency of iodine and a balanced adjustment between iodine and certain other constituents of the food are essential to the initation and maintenance of the normal revolution of the thyroid gland's cycle of activity, viz: to normal secretion, to normal storage of colloid and to normal resorption or excretion of colloid. They show also that the amount of iodine required by the gland for this purpose depends on the composition and quality of the food and the hygienic conditions of life.

B. *RELATION TO UNHYGIENIC CONDITIONS OF LIFE AND TO INTESTINAL INFECTION.*

1. *The experimental production of goitre in man.*

Eighteen years ago I published my first account of the experimental production of goitre in man. I had found (1904—6) on the Gilgit Fan , in the Himalayas, a series of eight adjacent villages, situated one above the other on the same unprotected water-chan-

nels, whose soils (as I now know) were equally poor in iodine, whose inhabitants were entirely dependent on their own agricultural produce, and in which the conditions of life of the people were the same, and the foods in general use the same. The classical type of endemic goitre and its sequelae prevailed intensively in these villages, to all appearances in a state of aetiological purity and uncomplicated by the presence of goitres of other types. The disease did not prevail with equal intensity in every village: there being an increase in its incidence from the first village, where 11,8 per cent of the general population were goitrous, to the last, where 45,6 per cent were goitrous. This increasing incidence was confined to adults. Goitre was not endemic in a ninth village (Barmis) which received its very pure water-supply from a different source.

Whatever may have been the influences which gave rise to goitre in the first of the Gilgit villages it was obvious that they increased in potency on the way to the last village. Their increase affected adults but not children; it had, therefore, a direct bearing on the production of the nodular (adeno-parenchymatous) goitres with which adults were afflicted. At that time the iodine-content of the soil and water had not been determined, but subsequent investigations showed that the increasing incidence of adeno-parenchymatous goitre was not related to an increasing deficiency of iodine, there being the same poverty of the metalloid in the soils of all villages. It was thought that it might be related to the increasing impurity of the water-supply, all other things being equal. Accordingly the sediment from the water, as it issued from the last village, or the suspended matter removed by filtration through a Berkfeld filter, was administered to young men (volunteers), new-comers to the district, aged between 18 and 22 years (with the exception of myself, who had been resident in the locality for four years and was aged at that time 30 years). The first experiment was carried out in the spring of 1906; it was repeated in the autumn of 1907, again in the spring of 1908, and in the autumn of 1909, with similar results. The subjects of the experiment were encamped on ground containing 15 parts of iodine per 10 millions parts of the soil; they received a drinking-water, containing 1200 parts of iodine per 100 billions parts of the water, which was derived from a source (Barmis) near their camp where goitre did not occur. All were fed alike, and the strictest discipline was maintained. In no case was this discipline infringed. Every morning and evening before the two meals of the day the

men drank about 6 ounces of the suspended matter removed from the grosslypolluted, goitre-producing water. In some experiments this matter had been previously boiled, in some it had not. The combined results were as follows:

1. Of 36 young men who consumed the unboiled suspended matter 21 exhibited no change in the thyroid gland which could be detected clinically, 10 developed noticeable goitres, while 5 showed a swelling of the gland of a transitory nature.

2. Of 31 young men who consumed the boiled suspended matter, none showed any increase in size of the thyroid gland. The thyroid enlargement induced in this way had the following characters: It usually made its appearance between the tenth and the fifteenth day of the experiment; it showed a tendency to fluctuate in size; it reached its point of maximum size between the twentyfifth and the thirtieth day; in some cases it disappeared during the course of the experiment; the swelling was not great nor did it progress in size after the twenty-fifth to the thirtieth day, the tendency being towards its diminution from the thirtieth day onward; it was accompanied, as a rule, with certain subjective symptoms: throbbing in the neck and feelings of fulness and discomfort. (These sensations I had an opportunity to experience in my own person since acquired goitre under the conditions of these experiments).

It will be noted that the characters of the experimentally-produced goitre closely simulated those of first attacks of the disease as seen during epidemics or in new-comers to an endemic area in whom the malady may make its appearance as early as the fifteenth day after their arrival and disappear spontaneously in a proportion of them. This circumstance in itself would appear to preclude the possibility of iodine-deficiency being the sole cause of the disease. For had it been, one would scarcely expect goitre to have appeared so soon or spontaneous recovery to have occurred, or that men consuming the boiled suspended matter would have escaped it while 41 per cent of men similarly fed and housed but consuming the unboiled residue acquired it. It can hardly be doubted that some goitre-producing agent was contained in the suspended matter and that this agent had been destroyed by boiling. It is to be noted that water containing 1200 parts of iodine per 100 billions did not prevent the disease in the presence of massive infection of the alimentary tract by this agent although the water was not goitre-producing in its absence. I concluded that a contagium vivum was a responsible factor in the

production of goitre and of the nodules which characterized it in the adult population.

It was further demonstrated, by like means in man, that filtration through a Berkfeld filter may render the water innocuous, but that neither boiling nor filtering the water may suffice to prevent the disease unless sources of infection from the soil are rigidly excluded. Water is only a vehicle for the goitre-producing agent or agents; these are rapidly destroyed in water running over non-polluted soil, or over rocks while exposed to air, sunligth and agitation.

2. Goitre in artificially-reared fish.

Marine and Lenhart (1909—10), and Gaylord (1912), found that hyperplastic goitre occurred in artificially-reared trout confined in tanks located one above the other on the same water-supply; the effluent from one tank flowing into the next below it in the series. The incidence of the disease increased from the first to the last tank: 3 per cent of the fish being goitrous in the first tank, 84 per cent in the last (Gaylord, 1912). This observation provided a remarkable confirmation of my own made in man four years earlier. The water supplying the tanks was not in itself goitre-producing, since «fish which lived in the raceway above all houses and which had never been confined in the tanks maintained normal thyroids throughout their lives» (Marine and Lenhart, 1910). Those confined in the tanks were fed largely on liver: a fatrich food, the effect of which on the thyroid gland has already been referred to. Marine and Lenhart concluded, as a result of their observations, that «over-feeding, over-crowding and a limited water supply, were the major factors in the production of filthy, unhygienic tanks or ponds; and the insanitary, unhygienic and filthy tanks are in a very important but still unknown manner associated with the development of thyroid hyperplasia» (1910). With this conclusion I am in complete agreement. But more recently Marine (1924) has stated that «if water is a factor in thyroid hypertrophy» (and he believes it is) «it is due to the absence rather than the presence of some substance» «necessary for the prevention of thyroid enlargement» which, he considers, «would more proporly account for the malady than some virus or toxin capable of producing thyroid hyperplasia.» The absent substance he believes to be iodine. But we have just seen that if iodine be absent from the water supplying the tanks (and there is no proof that it is) then its absence is incapable of causing thyroid hyperplasia before the water reaches the tanks; we must, therefore,

conclude that the causes of the hyperplasia lay in the tanks themselves and that it was not due to absence of iodine. I do not think that by the use of the word absence Marine intends to imply the nonexistence of iodine, but rather its relative insufficiency; if this be his meaning then I agree that there was an insufficiency of iodine relative to the conditions of life in which the fish lived. But these conditions of life were the actual cause of the goitre, and one of them was over-feeding on a fat-rich food, another the filthy state of the tanks. It can hardly be doubted that this state was due to, or resulted in, the unrestrained growth of bacterial or other pathogenic organisms. But Marine (1924) rejects the influence of pathogenic organisms, contained in the water, on the grounds that trout living in the wooden raceways (about 30 feet long) between the tanks, and in the raceway below all tanks, regularly recovered although living in the most polluted water. This word recovered may convey a wrong impression unless it be understood what Marine means by it. He is referring to the hyperplasia, or state of intense secretory activity of the gland, but not to the thyroid enlargement or goitre. He is, indeed, careful to point out that the fish do not recover from goitre, and in this there is the corroborative evidence of Gaylord (1912). What actually happened was that the hyperplasia ceased to progress, the colloidless, hyperplastic goitres filled up with colloid material, became colloid goitres and persisted as such in the polluted water of the tail-race, where the fish were not being over-fed and where they subsisted on such scraps of food as escaped from the tanks. There was no recession of the thyroid enlargement, no disappearance of newly formed thyroid tissue, no cure of the goitre such as occurred when iodine, arsenic or perchloride of mercury was added to the water (Gaylord, 1912). All that happened was that an alteration took place in the histological character of the goitre. Further, although nine months old fish, which had spent their lives in the polluted water of the tail-race, had thyroids of apparently normal structure yet the gland was larger than normal (Marine and Lenhart, 1911). These fish, like some wild fish living in the vicinity of populated areas, were in fact the subjects of hypertrophic goitre. This in itself indicates that the polluted water, and not iodine-deficiency, was the essential cause of the hypertrophy (a balanced-increase of all components of the organ), and that a supply of iodine sufficient for the turnover of the gland's cycle of activity was reaching it. But when to this effect of polluted water per se other goitrigenous

factors, within the tanks, were added -- excess of fat-rich food, over-crowding, and confinement in filthy tanks - the thyroid then showed intense secretory activity and hyperplasia to the exclusion of colloid storage. Each one of these factors -- polluted water, filthy tanks and over-feeding on fat-rich food is of itself capable of causing thyroid enlargement. Their summation within the tanks gave rise to such intense epithelial proliferation as actually to suggest carcinoma. The tanks were for these fish the centre of the endemic focus of the disease, the tail-race was its periphery; and the character of the goitres in the two locations hyperplastic in the one and hypertrophic or colloid in the other — was determined by differences in food-supply and in organic pollution of the surroundings of the fish. It is not safe to assume, as Marine has done, that the degree of infectivity in these raceways was as great as that in the tanks, for the walls and bottom of the « filthy » tanks were impregnated and coated with a material with which Gaylord subsequently produced hyperplastic goitre in rats and dogs; a material which trout, when so confined, are wont to nibble. If we look upon this material merely as a food it was, like an excess of fats, productive of thyroid hyperplasia. But it was a food composed mainly of bacteria and their products. I do not, however, need to labour this point for, as will presently be shown, other evidence has conclusively demonstrated in man himself the goitrigenous influence of bacteriologically impure water; while as Marine and Lenhart have themselves recorded, improved hygienic conditions and the provision of fresh and more abundant water-supply markedly lessened the incidence of the disease in artificially-reared trout.

Marine and Lenhart, and later Gaylord, prevented thyroid hyperplasia in trout by the additional provision of iodine; while Gaylord caused its gradual recession by adding perchloride of mercury or arsenic to the water. Both of these observations I have confirmed in other animals using, however, nascent chlorine instead of perchloride of mercury (1923). It is remarkable how little attention has been paid in the literature to Gaylord's important observation regarding the effect of perchloride of mercury; the tendency ever being to extol the influence of iodine, thus restricting the problem of the causation of the disease to a too narrow field.

3. *Effect of intestinal antiseptics.*

The therapeutic administration of intestinal antiseptics — thymol, salol, B-naphthol and B-Bulgaricus — to the subjects of

goitre, without any change being made in their habits of life, their place of residence or their food, was shown by me (1906) to result in the cure of the disease in suitable cases. Briefly, the results were these: All the cases treated were in males; 33 were of three months standing or less; 25 were of twelve months standing or less; and 24 were of a year's standing or more. Of the 82 cases treated 68 were cured or so greatly benefited as to be practically so; while 14 were unaltered or only benefited to a very slight extent. The majority of the cured cases were of less than one year's standing. These results have been confirmed by Messerli (1916), and more recently by Walton (1924) who has provided the additional observation that the therapeutic combination of intestinal antiseptics and iodine may be more beneficial than either alone.

I regard these therapeutic observations as strong confirmatory evidence of the gastro-intestinal origin of this type of goitre. They show that the administration of such drugs as thymol — the action of which is a purely local one in the gut — is capable of effecting a change in the intestinal flora, in their products, or in their action at the threshold of absorption in the intestinal tract, which may bring about the disappearance of early cases of the disease.

A comparative test of the efficacy of iodine and thymol, carried out in 1905, may be referred to here: Ten young men, the subjects of recent goitres who had arrived in the endemic locality a few months previously and whose goitres were to all appearances the same, were divided into two groups of five each. All were similarly fed and housed, all had the same work to do and used the same drinking water. One group was given iodine; the other thymol. The result was the same in both groups: four cases were cured in each; showing that thymol was as efficatious as iodine. This result is similar to that obtained in trout by iodine and perchloride of mercury.

In connexion with the action of intestinal antiseptics it may be mentioned that eosinophilia is usually a marked feature in early cases of this type of goitre. It may be as much as 20 per cent and is rarely less than 8 per cent. It gradually lessens with the growth of the goitre until in cases of some years standing it is not apparent. The polymorphonuclear elements of the blood are almost invariably reduced in number and the mononuclear elements increased. These observations, which I made in 1906, have been confirmed by Marine, Miller, T. Kocher, Bauer and others. The

administration of thyroid substance or of iodine restores the leucocyte count to normal (Bauer, 1912).

4. Effect of Vaccines.

Shock doses of vaccines prepared from cultures of faecal organisms — bacillus coli, staphylococcus aureus and a spore-bearing organism — were next employed (1910) in the treatment of early cases of the disease; with what degree of success is shown in the accompanying illustrations. The type of case in which this treatment was found to be successful was of the same order as that curable by intestinal antiseptics. A like degree of success was obtained with several different vaccines; there was no specificity in their action, although it was found that some, such as one prepared from a dysentry bacillus, were not effective. An essential condition to the succes of this treatment is that the vaccines should be administered in shock doses. Wilson (1925) has confirmed this observation as to the effect of shock doses of B-coli vaccine in causing the subsidence of goitres.

In whaterver way the goitre is caused to disappear, whether by iodine, by thyroid extract, by intestinal antiseptics or by vaccines, the signs of hypothyroidism accompanying it also disappear. All act by relieving the thyroid gland of some portion of its excessive load.

5. Gaylord's experimental production of goitre.

As has been mentioned Gaylord (1912) produced goitre in dogs and in rats by the administration of the unboiled scrapings from the water-soaked wooden tanks in which goitrous fish were confined; the boiled scrapings did not produce the disease. Confirmation of my experimental production of goitre in man was thus provided.

6. Bircher's experimental production of goitre.

Bircher (1911) fed rats on cooked rice and faeces and obtained definitite changes in the thyroid gland. He also produced goitre in rats by the administration of the residue left on the Berkfeld candle after filtration of goitre-producing water.

7. Sasaki's experimental production of goitre.

Sasaki's observations, carried out under the direction of Professor Wilms, in Heidelberg (1912), are as follows:

a) Rats fed on cooked rice mixed with faeces developed moderate-size enlargements of the thyroid gland of a diffuse form.

b) Rats fed on cooked rice, mixed with faeces, to which potassium iodide or thyroidin was added did not develop goitre.

c) Other toxins gave negative results when administered to rats similarly fed.

These results indicate that goitre-producing substances are contained in faeces; and that a larger provision of iodine than is provided by the food, or a larger provision of the products of the thyroid gland than is produced by the gland under certain food conditions, is required to counteract their action. They suggest also, as do my own experiments on man, Gaylord's on dogs and rats, and the curative effects of intestinal antiseptics, that these goitre-producing subsances while harmless in the rectum are harmful in a situation abnormal to them where absorption is greatest: the upper alimentary tract.

8. *My own experimental production of goitre in goats and rats.*

The results of these experiments may be summarized as follows::

c) Goitre has been produced in goats (1910—1911), under strict control, by means of water which was grossly contaminated with the faeces of goitrous persons; the incidence of the disease was 45 per cent.

b) The oral administration to goats (1911) of living cultures of a spore-bearing organism, obtained from the faeces of a goitrous pony, caused hyperplastic changes in the thyroid gland in 57 per cent of cases. The growths were washed off the agar slopes and administered in saline. One animal in the series developed tetanic convulsions and pronounced degenerative changes in the thyroid when fed on the washed agar slopes on which this organism was grown.

c) The administration to rats (1913) of the filtrate obtained from an emulsion of the faeces of a goitrous individual caused goitre in 100 per cent of cases. This result indicated that goitre-producing toxins are contained in faeces; an observation recently confirmed by Rush and Jones (1924). The administration of the residue left on the Berkfeld candle after filtration of the emulsion of faeces likewise caused goitre in 100 per cent of rats. Control rats living in another compartment of the same cage, and similarly fed and watered, did not develop goitre.

d) The administration of aerobic cultures (1913) of bacteria, grown from the faeces of goitrous persons caused massive

goitres in 30 per cent of rats. Control rats, similarly caged, fed and watered, did not develop goitre.

e) The administration of anaerobic cultuers of faecal bacteria grown from the faeces of goitrous persons caused goitres in 100 per cent of rats. Control rats, similarly caged, fed and watered, remained goitre-free. The goitres produced in this way showed a marked tendency to fibrotic change and were of small size.

9. * *The experimental production of Congenital Goitre. Cretinism and Parathyroid Diseases* (1913—14).

a) The filtrate of an emulsion of faeces from goitrous persons was administered to a number of female rats, during a period of four-and-half months, as their sole source of drinking-water. A male rat was admitted to their cages from time to time. Twenty-one young were born during this period; of these four were eaten by their parents, three were cretins, seven had congenital goitre and seven had normal thyroids. Five animals had haemorrhagic changes in the parathyroid glands.

b) The administration of aerobic cultures of faecal bacteria to pregnant rats caused congenital goitre in their offspring, but no disease of the parathyroids nor cretinism. When no cultures were given to a goitrous female she gave birth to young with normal thyroids, although when these cultures were given during her previous pregnancy her young had congenital goitre.

c) The administration of anaerobic cultures of faecal bacteria to rats during a period of three-and-half months caused marked congenital goitre in 52,6 per cent of their offspring, and parathyroid disease in 57,8 per cent, but no cretinism. One female subsequently gave birth to young with congenital goitre although the administration of anaerobic cultures had been discontinued during her later pregnancy.

d) The administration to female goats of anerobic cultures of faecal bacteria grown in 2 per cent glucose broth — 10 c.c. of the culture being given to each animal daily — caused goitre in the mothers; their young being dead-born, hairless, ill-developed and the subjects of congenital goitre sometimes of enormous size. Control female goats receiving no cultures

* All these experimente were carried out in a goitre-free locality of which the soil contained 10 to 45 parts of iodine per 10 millions, and of which the water contained iodine in traces only.

and similarly fed, but kept muzzled throughout the course of the experiment, did not develop goitre and gave birth to young which were not goitrous, Certain control goats, similarly fed, which were unmuzzled, became goitrous but gave birth to normally developed young some of which had very small congenital goitres which disappeared shortly after birth.

The incidence of cretinism in the offspring of goitrous rats is approximately the same as I found it to be in the offspring of goitrous women: 3 per cent.

These experiments demonstrate: (1) the action of intestinal organisms or their products in causing goitre, (2) the presence in the faeces of a goitre-producing « toxin »* which is peculiarly prone to cause cretinism, and, (3) the fact that by means of faecal material from goitrous persons the complete clinical expression of the « goitre noxia » — goitre in adult animals, and congenital goitre, cretinism and parathyroid disease (the last a pathological feature of « tetanic cretinism ») in their offspring - has been elicited under experimental conditions.

10. *Congenital goitre resulting from thyroidectomy in the mother.*

As is well-known female dogs whose thyroids have been in great part removed prior to, or at the commencement of, pregnancy may give birth to pups hith congenital goitre. This condition arises beause of the accumulation in the maternal blood, consequent on thyroid insufficiency, of toxic metabolites which unduly stimulate the foetal gland. In my experiments the same result was achieved by the oral administration of bacterial toxins to pregnant animals possessed of whole thyroids. Crippling of the maternal gland can thus be prduced alike by surgical means and by the toxic products of bacterial action. The crippled organ may be helped, and congenital goitre prevented, by the additional provision of iodine, probably because the processes of nutrition and of oxidation of toxic metabolites are thereby greatly facilitated. Iodine-insufficiency in its relation to chronic hypertrophic goitre and its sequelae reminds one of vitamininsufficiency in its relation to beri-beri; an insufficiency of the one favours the action on the thyroid gland of certain metabolic or microbic poisons; an insufficiency of the other admits of the development of certain metabolic poisons which exercise a specific action on the heart and

* This term is used in its widest sense and includes ultramicroscopic forms of pathogenic agents.

nervous system. The essential cause of both is a positive and not a negative agency.

The observation of Hart and Steenbock (1917) will be remembered in this connexion. No "roughage" was provided in the food of sows thereby producing poorer elimination and increased intestinal putrefaction; congenital goitre was present in their offspring. The provision of roughage prevented the development of congenital goitre as did the additional provision of iodine in the food.

11. *Influence of bacterial toxins on the thyroid gland.*

The work of Rogers and Garnier, Torri and Crispini (1898), Sejous (1903), de Quervain (1904) and Farrant (1910) demonstrated that bacterial and other toxins were capable of stimulating the thyroid gland to increased activity and sometimes to enlargement; while Galli-Valerio (1913) isolated from the waters of the Jura Mountains an organism — the bacillus pseudopestis murium — which gaused goitre on injection into rats.

12. *Bacteriology of the thyroid gland in goitre*

Tissue bacteriology of the thyroid gland, especially in the hands of Rosenow (1914) and more recently of Cantero (1926), has led to the isolation of organisms of streptococcal morphology in a high proportion of colloid and adenomatous goitres both of man and of dogs. Cantero has reported positive results in 94 per cent of all goitres (50) examined by him. Intravenous injection of the streptococcus into animals caused hyperaemia and swelling of the thyroid gland without gross lesion of other organs, the organism being afterwards recovered from the gland.

13. *The experimental prevention of goitre in man.*

There remains the final proof which I have to offer of the influence of bacterial infection, by way of the gastro-intestinal tract, in causing chronic hypertrophic goitre: In 1913 I undertook the investigation of goitre in a large school situated in an iodine-poor locality in the Himalayan foot-hills where a changing population of about 500 boys and girls resided. Goitre had at that time been endemic in the school for 66 years. So great was its prevalence that in some years as many as 50 per cent of the children were the subjects of noticeable goitres; while after a residence of 8 years about 80 per cent became goitrous. In 1913, no less than 66 per cent of girls above the age of 16 years were the subjects of disfiguring goitres. As a result of my investigations the conclusions

were drawn (a) that the disease was due to the pollution of the drinking-water; and (b) that the provision of a pure water would cause its disappearance. Following these recommendations, made in 1914, a new piped-water was introduced in 1918 from a neighbouring town (Kasauli) with the result that within four years the endemic had disappeared; the rapidity of its decline being, of course, due largely to the non-appearance of the disease in new resident pupils. It became necessary then to determine whether its disappearance was due to an increased iodine-content of the new water-supply, all other factors — food, etc. — having remained unaltered. This investigation was undertaken independently by three chemists, two of whon found traces of iodine in the old supply but none in the new, while one found 300 parts per 100 billions in both. Clearly, then, the new supply did not contain more iodine than the old but less; and the cause of the disease was, as I had previouly found, the bacteriological impurity of the old water-supply. My prediction that a pure water-supply would cause its eradication was thus fulfilled.

* * *

In this survey of the causation of the chronic hypertrophic type of endemic goitre and its sequelae, I have endeavoured to show how closely it is interwoven with the composition of the food, with the state of the gastro-intestinal tract, with the concentration of toxic metabolites in the system, and with the rôle of the thyroid gland and of iodine (alone or in collaboration with the thyroid) in the phenomena of nutrition and oxidation; and I have endeavoured also to show how closely the goitrigenous action of one factor is interwoven with the goitrigenous action of another. I have provided evidence of the experimental production of this type of goitre in man and in animals, and of the experimental production of its sequelae (congenital goitre and cretinism) in the latter; evidence also of its cure, and of its complete eradication from an endemic locality: all by means which indicate its causal relationship to gastro-intestinal infection. I recognize the part which iodine-insufficency may play in its causation or, more properly perhaps, the part which iodine-sufficiency may play in its prevention; but the essential cause of this type of goitre is, in my opinion, a p o s i t i v e toxic agent derived from the gastro-intestinal tract. Gastro-intestinal infection may not in itself cause chronic hypertrophic goitre in the presence of a sufficiency of iodine, nor may an insufficiency of iodine in itself cause chronic

hypertrophic goitre in the absence of gastro-intestinal infection; but when both are present the conditions for the development of this type of goitre are at their optimum. The prevention of the disease and of its sequelae, rests, therefore, on

1. The perfecting of sanitation.
2. The provision of pure and protected water-supplies.
3. Efficient personal hygienie, and drainage of the gastro-intestinal tract.
4. The use of a well-balanced food, containing a sufficiency of iodine in a natural state.

B. THE DIFFUSE COLLOID TYPE OF ENDEMIC GOITRE.

There is little precise knowledge as to the geographical distribution and epidemiology of this type of endemic goitre, less as to its aetiology and less still as to its bio-chemistry.

It is that type in which the vesicles of the thyroid are of diverse shapes and sizes, distended and distorted by the accumulation of colloid material within them, and in which evidence of antecedent epithelial hypertrophy and hyperplasia may or may not be present. Following a period of hyperplasia and its cessation colloid may accumulate in the gland in large amount. « Colloid goitres » may arise in this way, as in artificially reared trout and presumably also in man.

The most recent pathological research does not indicate that all colloid goitres are of the above order, nor that diffuse hyperplasia is always a necessary forerunner of « diffuse colloid goitre ». There appears to be a variety of this disease in which colloid storage occurs, without antecedent hyperplasia, to the complete exclusion of active secretion (Williamson and Pearse, 1925). Its cause is to be sought in factors which interrupt the normal cycle of the thyroid gland's activity at the stage of colloid storage. Of these one may possibly be the ingestion of food of low iodine-content or the inadequate assimilation of iodine, although there is, as yet, no statisfactory evidence that this is so. The present-day tendency is to consider « goitres » in general too much from the narrow point of view of iodine; as might a mechanic who considered the efficiency of his engine solely from the point of view of lubrication. It is very probable that the development of diffuse volloid goitre depends on other things besides lack of iodine, and that it is related in some part at least to change in the concentration of certain ions within the cells, plasma and colloid of the gland. In this connexion my own experimental work has provided

the following evidence: In pigenons and rats which received an excess of lime in an otherwise well-balanced food, for a period of eight-and-a-half months, an average increase in size of the thyroid occured amounting to approximately 50 per cent. Thus: while the average weight of the gland in control pigeons receiving no excess of lime, was 80 grms per kilogram of body-weight, that in animals receiving an excess of lime was 121 mgrms, or an increase of 51 per cent. The goitres so produced were due to the abnormal accumulation of colloid material in the vesicles of the gland, secretory activity being in abeyance. The vesicles in whole or in part of the gland were greatly distended, distorted in shape, and their walls much thinned. This effect of an excess of lime, in an otherwise well-balanced food, was prevented by increasing the amount of iodine ingested proportionately to the excess of lime. A similar effect was observed in animals following the administration of iodine in excess, but in this case secretory activity was not in abeyance; it was, likewise, counteracted by increasing the amount of lime ingested proportionately to the excess of iodine. It would seem, therefore, that a distrubance of the calcium-iodine-balance in the food, and possibly in the gland itself, may bear some relation to the pathogenesis of diffuse colloid goitre. I am eware that Aschoff has obtained evidence suggesting that calcium does not increase colloid storage but that iodine makes the colloid more viscous. My ovn experience is, however, as stated. More recently Hewer (1927) has found evidence to suggest that a correlation exists between the H-ion concentration of the colloid and the secretory activity of the vesicular cells. If this be so it is a most important observation.

Diffuse colloid goitre excists in two forms: the acute, which is said to be associated with a high incidence in young males (Berry, 1910; Williamson, 1926); and the chronic, which is one variety of endemic goitre (Plummer, 1921; Williamson, 1926). The chronic or endemic form appears to prevail especially in the plains and at low altitudes; but few serious attemps have been made, so far as I am aware, to define its geographical distribution and to separate it aetiologically from the adeno-parenchymatous type of the disease. Of such attempts the most noteworthy is that of Levin (1924) in the Great Lake District of North America; his results show clearly the different age incidence of the two types; an observation which in itself indicates their different aetiology.

The diffuse colloid type of endemic goitre is most prevalent in children round about the age of puberty; « it progresses with

remissions for from three to five years and then regresses to barely palpable, or at least relatively small, dimensions before the twenty-fifth year. Spontaneous recovery after a relatively short course is the rule in the United States » (Plummer, 1922). It has a higher incidence in infancy and childhood, attains to greater size, and regresses later in life, and less completely, in those geographical areas in which it is more prevalent » (Plummer, 1922). It appears to be fairly evenly distributed in the two sexes, there being a slight preponderance in females. It is commonly associated in the same locality with Graves's Disease; but there is little statistical evidence in regard to its association with congenital goitre, deaf-mutism and idiocy, — such evidence as there is suggesting that these are not essential features of the endemic. It is commonly associated with changes at the threshold of absorption in the alimentary tract; thyroxine administered by the mouth may fail to cure it; thyroxine administered intravenously rarely fails to do so (Plummer, 1922).

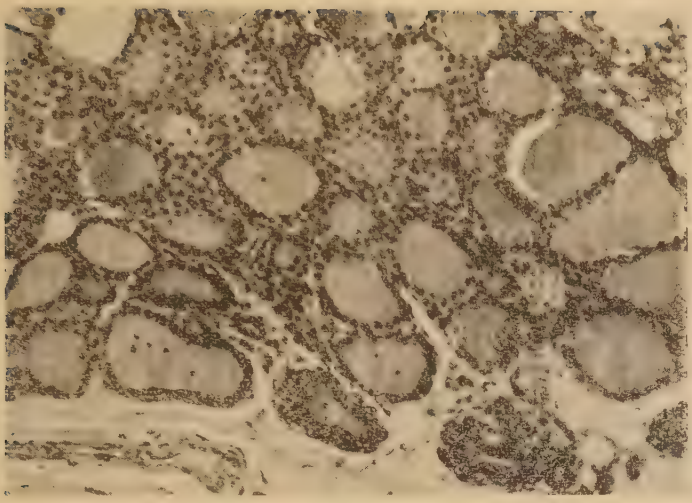
I have included this brief, and imperfect, account of diffuse colloid goitre mainly to emphasize that « there are two types of goitre with two distinct pathological expressions in endemic zones which may be differentiated by the zone » (Williamson, 1926). My own experience has, however, been confined mainly to the parenchymatous or adeno-parenchymatous type, so that I have drawn on the work of others (Berry, de Quervain, Plummer, Levin, Williamson and Pearse) for this account of the colloid type of the disease. I will conclude this section by the following quotation from a paper by de Quervain, published in 1922: « The histological structure of goitres varies according to the part of the country. In certain countries, especially in level regions, the diffuse colloid goitre, with and without hyperthyroidism, and the exophthalmic goitre predominate. In more mountainous countries the toxic goitre is an exeption, and the nearer one approaches the centre of the endemic area, the less he meeets with the colloid goitre, It is replaced by the colloid-poor, diffuse, parenchymatous goitre in childhood, and by the adenomatous-parenchymatous, nodular goitre with its degenerative forms, in adults. » It can hardly be doubted that these differences in the architecture of the endemic goitres are due to differences in altitude, soil composition, hardness of drinking-water, bacteriological purity of water-supplies, social and personal hygiene, and above all to differences in the quality and composition of the food-supply. This brings me to the last type of goitre with which I have to deal:

C. THE LYMPH-ADENOID TYPE OF GOITRE.

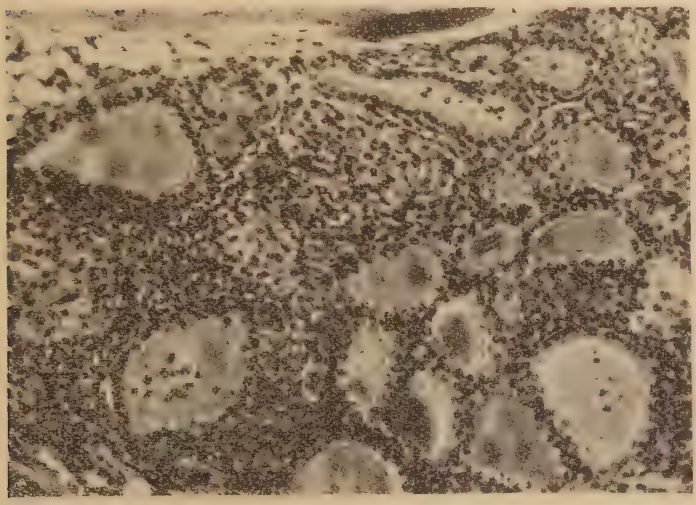
The existence of this type of goitre in human beings has been demonstrated by Williamson and Pearse (1925). Recently (1926) I have produced in rats a state closely resembling it. I desire to bring the experimentally-produced state to the notice of the Conference mainly because of the dietetic conditions which give rise to it and of the probability that similar dietetic conditions may give rise to a similar state in man. Full details in regard to it will be found in the July (1927) issue of the Indian Journal of Medical Research. Time does not permit me to give more than a brief account of it here.

The basal factor in the causation of this type of goitre is a diet from which green vegetables and fruit are excluded, containing more than 60 per cent of white flour or vitamin-poor carbohydrate, 20 per cent or less of protein, and fats and inorganic salts (including iodine) in adequate amounts. It occurs in approximately 25 per cent of rats so fed and is unrelated in its origin to iodine-deficiency: some animals acquiring the disease had consumed from 0.4 to 2.6 mgrms of potassium iodide in their food daily, while others had received no additional iodine. The goitre arising under these conditions is more common in female than in male rats and it is of relatively small size. It is characterized in its progressive stage by intense secretory hypertrophy approaching that seen in Primary Graves's Disease; and in its retrogressive stage by exhaustion of more or less epithelia with a corresponding increase of non-secretory elements. The diet producing it is such as induces a physiologically subnormal state of the thyroid gland and of the gastro-intestinal tract; and the changes occurring in the gland are the evidence of compensatory hyperplasia in a physiologically subnormal organ or of the action of « toxins », derived from the intestinal tract, or produced in the course of a disordered metabolism, on a physiologically subnormal organ, or of both.

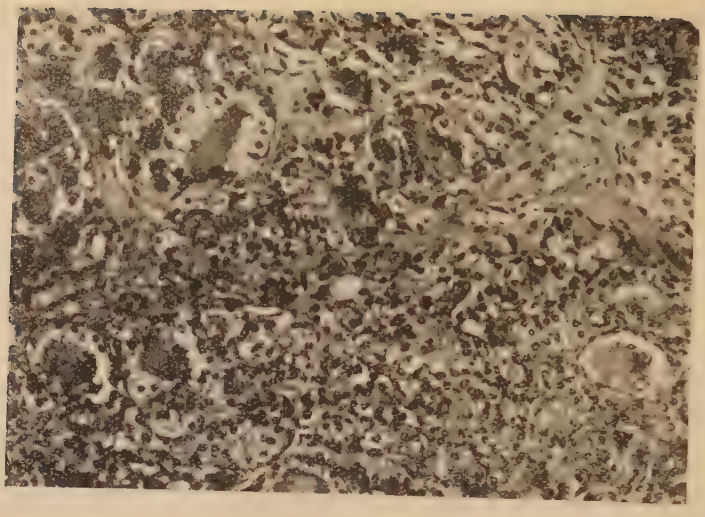
In view of the almost universal use of white flour as the main staple of the dietary in Western Countries, of the wide-spread use of vitamin-poor carbohydrates, and of the scanty use of fresh fruit and green vegetables, it seems probable that this type of goitre will be found to occur sporadically, or even in endemic proportions, among Western Peoples; that it will be encountered in its progressive stage in childhood and in young women whose food contains much vitamin-poor carbohydrate, little suitable protein and less green vegetables and fruit; that its retrogressive stage



1.
Normal Thyroid of Rat. Same Magnification as succeeding Figures.



2.
Lymph-Adenoid Goitre. Early Stage.



3.

Later Stage. Intense Secretory Activity: Increasing Fibrosis.

4.

Final Stage. Exhaustion of Epithelium: Great Increase in Fibrous Stroma.

will be found in older subjects whose food has had similar faults since childhood; that the subjects of its progressive stage will be prone to develop Graves's Disease following such influences as fright, mental worry, pregnancy, lactation and attacks of acute infections disease; and that the subjects of its retrogressive stage will exhibit greater or lesser degrees of myxoedema. If these predictions should prove to be correct then it will be found that the additional provision of iodine in the food will neither prevent nor cure this type of goitre. These matters can, however, only be decided by clinical, epidemiological observation, and by « goitre-surveys » which are not limited to one section of the community — the children — but which take into consideration the whole population and the food habits of the individuals comprising it. Outside the laboratory it will probably be found that the purity in type of this variety of goitre may commonly be obscured by the interaction, with the nutritional factors which give rise to it, of other goitrigenous influences such as lack of personal and social hygiene. The varying interactions of these influences may be expected to give variety to the characters of the « goitre » met with in different individuals and in different localities.

It seems necessary to add that since various types of « simple goitre » may prevail in the same locality — some capable of being benefited by the prophylactic use of iodine, some not, and some that may be harmed by it — the indiscriminate use of iodine as a preventative of « goitre » is a procedure both unscientific and dangerous.

* * *

Conclusion:

When I think of the permutations and combinations of the known goitre-producing influences — food deficiencies, food excesses, polluted water-supplies, gastro-intestinal infection, and insanitary conditions of life — and of the possible variety of their effects on the thyroid gland, I feel that in describing only three types of « simple goitre » I have but touched the fringe of the subject. Twenty-six years ago, at a time when our knowledge of the thyroid gland and its disorders was even more nebulous than the most pessimistic amongst us would admit it to be to-day, James Berry (1901) wrote: « But although goitre in most cases, is to be regarded as an endemic disease, caused by a definite poison, whatever that poison may be, it is impossible to assert that all cases of goitre originate from the same cause. » I can do no better than conclude on this comprehensive note. Indeed, we now know that

« goitre » is a generic term which includes a variety of diseases of diverse aetiology. Future research may, and no doubt will, further subdivide the simple goitres clinically, pathologically and aetiologically. But meanwhile we have the means of preventing large numbers of them by attention to the fundemental principles of Nutrition and of personal and social Hygiene.

Twenty-two sheets illustrating by charts, photographs and photomicrographs, the various matters dealt with in the Report, and affording a pictorial record of the Author's work on this subject during the past 25 years, are submitted for exhibition.

* * *

Zusammenfassung:

Wenn ich die Wechselwirkungen und Zusammenwirkungen der bekannten kropferzeugenden Einflüsse — mangelhafte und fehlerhafte Ernährung, Ueberfütterung, verunreinigte Trinkwasserversorgungen, Magendarminfektionen, ungesunde Lebensbedingungen überhaupt — und die zahlreichen Möglichkeiten und Verschiedenheiten ihrer Wirkung auf die Schilddrüse betrachte, so habe ich das Gefühl, mit der Beschreibung von nur drei Typen des « einfachen Kropfes » lediglich den Rahmen zu dem Bilde des ganzen Problems gezeichnet zu haben. Vor zwanzig Jahren, zu einer Zeit, als unsere Kenntnisse über die Schilddrüse und ihre pathologischen Erscheinungen noch nebelhafter waren, als heute der grösste Pessimist unter uns für die gegenwärtige Zeit zugeben würde, schrieb James Berry (1901): « Aber wenn auch der Kropf in den meisten Fällen als eine endemische Krankheit, verursacht durch eine bestimmte Noxe, welcher Art sie auch sei, betrachtet werden kann, so ist es doch nicht möglich und zulässig, zu behaupten, dass alle Kröpfe durch die gleiche Ursache hervorgerufen werden. Ich kann meine Ausführungen nicht besser schliessen, als mit diesem Satze, der das ganze Problem umfasst. Tatsächlich ist « Kropf » ein Sammelbegriff, der eine ganze Anzahl von Krankheiten von verschiedener Entstehungsweise umfasst. Zukünftige Forschungen mögen, und werden das auch ohne Zweifel, die weiteren Unterschiede des « einfachen Kropfes » in klinischer, pathologischer und aetiologischer Beziehung feststellen. Inzwischen aber sind wir in der Lage, in grossem Masstabe den Kropf zu verhüten durch Beobachtung der Grundregeln rationeller Ernährung und persönlicher und allgemeiner Hygiene.

* * *

Conclusion:

Lorsque je considère les rapports réciproques et l'action des facteurs qui contribuent à la production du goitre — nourriture

insuffisante et défectueuse, suralimentation, eaux potables polluées, infections intestinales, et, d'une façon générale, mauvaises conditions d'existence —, ainsi que les possibilités et la diversité de leur action sur la thyroïde, j'ai le sentiment qu'en décrivant trois types seulement de « goitre simple », nous ne faisons que donner un cadre général à l'ensemble du problème. Il y a vingt ans, alors que nos connaissances sur la thyroïde et sur sa pathologie étaient encore plus confuses, que ne l'admettrait pour nos connaissances actuelles le pessimiste le plus renforcé, James Berry, écrivait (1901): « même si le goitre peut être considéré dans la plupart des cas comme une maladie endémique, causée par certains facteurs nocifs, quels qu'ils soient, on ne peut prétendre que tous les goitres sont dûs à la même cause. » Je ne puis donner à mon rapport une meilleure conclusion que cette phrase, qui me parait embrasser tout le problème. Goitre est une appellation générale pour une série de maladies dûes à des facteurs divers. Les recherches de l'avenir pourront fixer et fixeront sans doute, les différences qui séparent entre eux les « goitres simples », du point de vue de la clinique, de la pathologie et de l'étiologie. Pour l'instant nous pouvons cependant prévenir, dans une large mesure, le goitre, par l'observation des règles d'une alimentation rationnelle et de l'hygiène personnelle et générale.

* * *

Riassunto:

Se considero i rapporti reciproci e l'azione delle cause che contribuiscono allo sviluppo del gozzo — alimentazione insufficiente o difettosa, eccesso d'alimentazione, acque potabili infette, infezioni intestinali e, in tesi generale, pessime condizioni di esistenza in uno alle possibilità e diversità della loro azione sulla tiroide, ho l'impressione che descrivendo tre soli tipi di gozzo semplice, non facciamo che presentare un quadro generale del problema nel suo insieme. Venti anni or sono, quando le nostre nozioni sulla tiroide e la sua patologia erano ancor più confuse che oggidi, James Berry scriveva (1901): « Anche se il gozzo può considerarsi nella maggioranza dei casi come una malattia endemica, determinata da alcuni fattori patogeni, di qualsiasi natura essi siano, non si può affermare che tutti i gozzi sian dovuti all' identica causa. » Non posso concludere il mio rapporto con una frase migliore di questa, frase che mi pare involgere tutto il problema. Sotto la denominazione di gozzo si comprende una serie di malattie dovute a cause diverse. Le ricerche ulteriori potran fissare e di certo fisseranno, le differenze che separano fra di loro i gozzi semplici dal punto di vista

clinico, patologico ed eziologico. Pel momento noi possiamo tuttavia prevenire il gozzo in larga scala con un'alimentazione razionale e l'igiene personale e generale.

L'étiologie et l'épidémiologie de l'endémie thyroidienne.

Par B. Galli-Valerio, Lausanne.

Sous la dénomination d'endémie thyroïdienne, je comprends trois affections qui dominent d'une façon endémique dans certaines zones: Le goitre, le crétinisme et la surdi-mutité. La première forme est caractérisée par l'hyperplasie générale ou circonscrite des éléments de la thyroïde accompagnée d'une dégénérescence plus ou moins grande des dits éléments.

La sconde forme est souvent caractérisée par l'aplasie de la thyroïde, qui s'accompagne d'une série de troubles du développement. La troisième forme peut être associée soit au goitre soit au crétinisme, mais parfois elle existe sans symptômes apparents de goitre ni de crétinisme, dans les zones où ces deux affections existent.

Connue des temps les plus anciens, car aux Indes elle a été signalée 2000 ans avant J.-Ch., l'endémie thyroïdienne est répandue sur toute la surface de la terre. Considérée d'abord comme localisée exclusivement dans les montagnes, nous savons aujourd'hui qu'il y a des foyers d'endémie thyroïdienne à la plaine et même aux bords de la mer. Qu'il me suffise de citer le foyer du Monte Cellio en pleine Rome, les foyers de la côte Napolitaine, de la Sicile et de la Sardaigne de l'Angleterre, les foyers Norvégiens entourés par la mer, les foyers des côtes algériennes, de la baie de Manille, de la baie du St-Laurent, des Etats Unis, du Lac Tchad, des oasis du Sahara, du moyen Chari etc. Le climat n'a non plus aucune influence, car l'endémie se rencontre dans le nord comme dans le sud. L'orientation des localités ne joue pas non plus un rôle, car il y a des localités dans les Alpes placées en plein midi, ravagées par l'endémie. Au contraire, d'après Balp, les maisons malpropres, mal ventilées, seraient plus favorable au développement de l'endémie. La race ne joue pas non plus un rôle, tandis qu'un rôle assez important est joué par l'âge, les jeunes étant plus exposés à contracter la maladie. J'ai en effet toujours remarqué que dans les familles provenant de zones indemnes et qui s'établissent dans des zones infectées, ce sont presque exclusivement les jeunes qui contractent l'infection.

Il y a des cas assez nombreux de réfractariété individuelle et je puis à ce point de vue citer mon cas: Arrivé encore très jeune dans une zone à goitre, après avoir été élevé dans des zones où il n'existait pas, je ne l'ai jamais contracté, nonobstant le manque complet de toute précaution pour l'éviter, tandis que dans les mêmes conditions ma sœur le contractait.

L'endémie thyroïdienne frappe non seulement l'homme, mais aussi les animaux. Ainsi on a observé le goitre spontané chez les chiens, les porcs, les bovidés, les équidés, les rats, les lapins, plus rarement chez les chèvres, les moutons, les oiseaux, je n'ai jamais eu l'occasion de le voir chez les chats. Expérimentalement, on l'a produit chez les chiens, les rats, les chèvres et même les poules. Même les animaux à sang froid peuvent présenter le goitre spontané, ainsi on l'a observé chez les poissons d'eau douce et de la mer.

Tandis que tout le monde est d'accord pour reconnaître que goitre et crétinisme sont déterminés par une même cause, Hunziker nie tout rapport entre ces deux affections et la surdi-mutité, mais avec Wagner v. Jauregg j'estime que tous ceux qui ont pratiqué dans les zones à goitre et crétinisme, n'hésitent pas à rattacher à l'endémie thyroïdienne la surdi-mutité, comme Felix Plattner l'a fait le premier au 17e siècle, et quelques chiffres statistiques que je citerai sous peu donneront une confirmation de la chose. Pour mon compte je n'hésiterais pas, d'après tout ce que j'ai constaté, dans des cas de surdi-mutité observés dans les zones à endémie thyroïdienne, à appliquer le traitement à la thyroïdine.

Pour une bonne étude de l'épidémiologie de l'endémie thyroïdienne, il faudrait avoir des statistiques exactes sur sa diffusion. Or ces statistiques sont tout à fait incomplètes pour les raisons suivantes:

1° Faites surtout sur les bases du recrutement militaire, elles sont énormement influencées par les idées et la technique personnelle de chaque médecin et en outre elles ne portent que sur les hommes. Or nous savons que les femmes sont beaucoup plus frappées que les hommes (5 femmes pour un homme d'après Kocher en Suisse; 2,5 femmes pour un homme d'après Mac Carrison dans l'Himalaya; 3 femmes pour un homme d'après Campbell en Angleterre).

2° Comme on continue bêtement à considérer goitre et surtout crétinisme comme une honte pour un pays, tandis que c'est aujourd'hui une honte de ne pas les traiter, on cache les cas et les statistiques deviennent très difficiles. Cerletti et Perusini pourraient vous dire quelle opposition et quelles difficultés ils ont ren-

contrées lors de leur magistrale étude sur le crétinisme en Valteline. Rappelez-vous l'Ennemi du peuple d'Ibsen et vous comprendrez tout de suite les difficultés qu'on rencontre dans des enquêtes pareilles.

Quoi qu'il en soit voici quelques indications: En 1874 Baillarger estime qu'en France il y a 500.000 goitreux et 122.700 crétins et Mayet en 1900, 400.000 goitreux.

L'enquête italienne de 1883 calcule sur 9.000.000 d'habitants en Piémont, Lombardie et Vénétie, 128.730 goitreux et 14.882 crétins. On voit tout de suite comme cette statistique est en dessous de la réalité, car elle ne tient aucun compte des foyers de l'Italie centrale, du sud, de la Sicile et de la Sardaigne.

Les statistiques Autrichiennes de 1900 estiment qu'il y a dans ce pays 17.286 crétins soit 64 sur 100.000 habitants, mais dans certaines régions on arrive à 226 sur 100.000 habitants.

Aucune maladie dit H. Bircher, soustrait tant de forces à l'armée Suisse que le goitre. De 1875 à 1881 on exempte pour cette cause 12.227 recrues. Un de mes élèves, Jomini, a trouvé dans un dernier recrutement 30,35% de goitreux et 31,13‰ de crétins et crétinoïdes et il a pu savoir que dans les familles de ces recrues, il y avait des goitreux, des crétins et des sourds-muets.

En 1883 Kocher trouve dans les écoles de Lauterbrunnen 90% des enfants à goitre, dans celles de St-Gall, Steinlin en trouve le 61,9% et Roux trouve dans certaines écoles du Canton de Vaud 121 enfants sur 304 présentant un goitre plus ou moins manifeste. On estime en Suisse à plus de 100.000 les personnes frappées par l'endémie. Dans les écoles de la Valteline, Cerletti et Muggia estiment la proportion des goitreux entre le 50 et le 70 % et dans celles de la Bavière du 77 au 89%.

Taussig a signalé la fréquence de l'endémie en Bosnie et Herzégovine et un collègue, le Dr Aeschlimann, m'a signalé sa fréquence en Serbie.

Hors de l'Europe, nous trouvons des chiffres analogues. Ainsi d'après Mac Carrison dans l'Himalaya, sur une population de 70.000 habitants on trouve 20 % goitreux et 200 crétins, en Afrique au Moyen-Chari on calcule que le 80 % de la population est frappé par l'endémie, et les Etats-Unis, les Andes, le Brésil, l'Asie centrale présentent de formidables foyers.

Dans toutes ces zones abondent les sourds-muets. Ainsi en 1851 en France dans les zones à endémie thyroïdienne on trouve 129 sourds-muets par 100.000 habitants, tandis que dans les autres zones on en trouve au maximum 56. En Italie on constate des faits

analogues et j'ai moi-même constaté en Valteline la fréquence de ce qu'on y appelle la dureté d'oreille. Dans les zones à endémie thyroïdienne de l'Autriche, on trouve en 1900 de 101 à 182 sourds-muets par 100.000 habitants. De 1836 à 1840 on compte en Suisse 30,4 sourds-muets par 100.000 habitants, vis-à-vis de 4,5 à 5 en Belgique et en Hollande et en 1870 24,5 (42 dans le canton de Berne et 49 en Valais) vis-à-vis de 8 dans l'ensemble de l'Europe. Je connais des zones italiennes à endémie thyroïdienne, où les asiles sont remplis de sourds-muets. Goitre, crétinisme, surdi-mutité peuvent être héréditaires ou acquis.

Si dans la majorité des cas l'infection a lieu après la naissance, il y a beaucoup de cas congénitaux. Ainsi Demme, sur 642 enfants goitreux, en a trouvé 37 à goitre congénital, Mac Carrison a constaté par hérédité sur les rats 63 % d'animaux goitreux et 4—5 % d'animaux goitreux et à stigmates de crétinisme. C'est surtout la mère qui joue un rôle dans l'hérédité, et l'hérédité est sans aucun doute aggravée par la consaguinité. Celle-ci joue pour moi, dans les zones à endémie, un rôle capital au point de vue du crétinisme et de la surdi-mutité. Combien de fois dans ces zones je me suis entendu répondre au sujet d'enfants crétins ou sourds-muets: Ils sont fils de cousins.

Mais l'hérédité n'est pas fatale: Les fils de crétinoïdes goitreux peuvent être très bien doués. J'ai l'impression que souvent on parle d'hérédité, quand il s'agit simplement du fait que les enfants ont été soumis à la même cause nuisible que les parents.

Mais quelle est cette cause nuisible, quelle est la cause de l'endémie thyroïdienne?

Aucune maladie n'a donné et ne donne lieu au point de vue de son étiologie, à tant de discussions et pour aucune maladie on a vu avancer tant de théories, au moins 50, comme pour l'endémie thyroïdienne.

Et j'estime qu'il faudra encore longtemps avant qu'on arrive à se mettre d'accord, pour la simple raison que sur cette endémie agissent d'une façon analogue la présence de l'agent déterminant ou l'absence de l'agent qui l'empêche, c'est-à-dire de l'iode.

Exposer in extenso toutes les théories, mènerait trop loin et je dois me limiter à un résumé en m'arrêtant à la discussion de celles qui sont actuellement plus répandues.

En laissant de côté ceux qui accusent la lune et l'alcool, et les affirmations de ces derniers ont été très bien démolies par E. Bircher, il nous reste à discuter les théories de ceux qui accusent l'air, le sol et l'eau, la contagion, le manque d'iode.

Le rôle de l'air a été successivement attribué à sa viciation (de Saussure), à l'excès d'humidité (Gosse), à l'insuffisance ou au manque d'oxygène (Rozan, Lizzoli), et par Chatin, qui avait constaté une diminution de l'iode avec l'élévation sur les montagnes, à l'insuffisance de cette substance. Aucune de ces théories n'a une base quelconque et celle de Chatin tombe tout de suite, si on remarque que dans les montagnes le goitre est généralement plus fréquent dans la partie basse que dans la partie élevée des vallées.

On a attribué un grand rôle au sol, et accusé tour à tour de favoriser le goitre, les terrains argileux, calcaires, dolomitiques, gypseux, molassiques, mais on constate de plus en plus que l'endémie thyroïdienne se développe sur tous les sols, même sur les sables du Sahara. Si sur certains sols elle est plus fréquente que sur d'autres, ce n'est pas à cause du sol lui-même, mais de la présence de failles ou du voisinage de la nappe souterraine à la surface du sol, deux conditions qui facilitent la souillure de l'eau potable.

Dans toutes les zones à endémie thyroïdienne, les populations n'hésitent pas à incriminer l'eau. La théorie du rôle de l'eau est certainement la plus ancienne et la plus répandue.

Que l'eau potable joue un rôle dans l'endémie thyroïdienne, c'est démontré par les faits suivants:

1° Les eaux potables des zones à endémie thyroïdienne sont toutes des eaux infectées, comme j'ai eu l'occasion de constater moi-même.

2° L'endémie est plus fréquente dans les parties basses que dans les parties élevées des vallées, car les villages situés plus bas ont leurs eaux plus facilement infectées par villages et champs situés plus haut. Ainsi dans les écoles du Tyrol situées à 1200 à 1900 m il y a le 4,74 % de goitreux tandis que dans celles à 600 à 800 m il y en a le 10,95 %. Des observations analogues ont été faites par moi en Valteline, par moi et mon élève Jomini en Valais et par d'Almeida au Benguela (Angola). C'est pour ça que les vieux médecins en Valteline, ayant remarqué la fréquence du goitre et du crétinisme dans les villages situés sur le delta de fleuves débouchant des vallées latérales, avaient attribué à ces terrains d'alluvion un rôle dans le développement de l'endémie. Il est bien naturel qu'on peut parfois vérifier le fait inverse, mais il n'est pas exclu que dans certains cas un village haut placé puisse avoir une eau mauvaise et un situé plus bas une eau de bonne qualité.

3° La détermination expérimentale du goitre chez chiens, rats, chèvres, poules avec des eaux goitrigènes provenant des zones à endémie ou avec des eaux artificiellement souillées avec des matières excrémentitielles de l'homme ou des animaux (Lustig et Carle, E. Bircher, Mac Carrison, Messerli, Balp, Pighini, etc.), tandis que les animaux alimentés avec des eaux pures ne présentaient pas d'infection.

4° La constatation indubitable faite dans plusieurs endroits, que l'amélioration de l'eau a fait diminuer et disparaître le goitre. Typique est le cas cité par Mac Carrison dans l'Himalaya: La ville de Sanavar alimentée avec des eaux infectées présente le 26,50 °/₀ d'enfants goitreux tandis que Kassuli avec des bonnes eaux n'en présente que le 1,7 °/₀. On applique à Sanavar l'épuration chimique de l'eau et le goitre diminue. J'ai connu la famille d'un pharmacien russe qui avait vécu longtemps au Turkestan dans une zone où l'on buvait de l'eau infectée par les matières fécales et où toute la population était goitreuse, or cette famille avait complètement échappé à l'infection, car elle n'avait jamais bu que du thé. J'ai fait des constatations analogues dans les alpes italiennes et j'ai vu à Sondrio le goitre se maintenir surtout dans la population paysanne qui travaillant à la campagne boit l'eau des ruisseaux qui reçoivent les cabinets d'aisance.

5° Disparition du goitre chez les salmonidés si l'on désinfecte l'eau des étangs dans lesquels ils vivent (Gaylord) et guérison du goitre chez l'homme par la désinfection intestinale continue neutralisant la cause goitrigène (Mac Carrison, Messerli).

Une longue série d'observateurs a énergiquement combattu la théorie hydrique de l'endémie thyroïdienne se basant sur les faits suivants:

1° Le goitre peut se développer chez les personnes qui ne boivent pas d'eau. E. Bircher a très bien fait remarquer que le goitre frappe les mahométans abstinents et pas les petits russes qui s'énivrent avec la wodka et en outre comme nous verrons après ces cas peuvent s'expliquer avec d'autres causes pouvant agir avec l'eau.

2° Une bonne partie du Jura ne dispose que d'eau de citerne infectée et pourtant le goitre y est rare. Mais comme je l'ai déjà écrit avec mon regretté collaborateur Vourloud, les habitants de ces zones connaissent si bien l'infection de leurs eaux, qu'ils n'en boivent presque pas. La preuve en est que le goitre y est plus fréquent chez les enfants et même chez les rats (Wegelin) qui boivent toutes les eaux. Messerli a trouvé fréquent le goitre dans la vallée

de Tavannes qui boit de l'eau de source souillée, tandis que les endroits voisins à eau de citerne n'en présentent pas.

3° On trouve de l'eau infectée partout tandis que le goitre est localisé à certaines zones. Je répondrai: *a)* Le goitre est plus répandu que ce qu'on affirmait et on découvre toujours des nouveaux foyers. Typiques les nouveaux foyers signalés par Campbell en Angleterre. *b)* Si l'agent du goitre était un germe ou une substance spécifique, il pourrait manquer dans des zones à eaux infectées. *c)* Dans certaines zones le rôle nuisible de l'agent du goitre pourrait être neutralisé par l'abondance de l'iode dans certaines eaux ou dans certains aliments.

4° Boitel a fait remarquer que s'il s'agissait d'eaux infectées il devrait y avoir parallélisme entre goitre et typhoïde, mais on peut lui objecter: *a)* Qu'il devait prendre en considération non les décès mais les cas de typhoïde. *b)* Les germes qui déterminent ces deux affections ne sont pas les mêmes, de sorte que l'un pourrait très bien exister sans l'autre. *c)* Nos statistiques du goitre sont tout à fait incomplètes et dans plusieurs zones à endémie les médecins manquent pour déclarer les cas de typhoïde et par conséquent toute comparaison est impossible. *d)* Les épidémies de typhoïde sont très souvent d'origine non hydrique, nouvelle cause de comparaison impossible. *e)* Les épidémies de typhoïde d'origine hydrique sont souvent explosives, de courte durée, par conséquent non comparables avec l'endémie thyroïdienne qui fait l'impression de réclamer une infection lente, continue de l'eau.

5° Les grandes oscillations de fréquence du goitre dans certaines zones parleraient contre une infection. Mais toutes les infections sont caractérisées par des oscillations et il n'est pas dit qu'une eau goitrigène soit toujours infectée dans les mêmes proportions.

6° Contre la théorie hydrique parlent les recherches expérimentales de Grassi et Munaron, Landsteiner, Schlagenhaufer et Wagner von Jauregg, Klinger et ses collaborateurs, qui ont pu avoir des goitres chez des rats et des oiseaux placés dans des zones à goitre alimentés avec des eaux de zones saines ou avec des eaux bouillies, et viceversa ils n'ont pas pu les déterminer dans des zones saines avec des eaux des zones infectées. Mais outre le fait que ces expériences sont en bonne partie en contradiction avec celles d'autres expérimentateurs qui ont réussi à transmettre le goitre aux rats même à des distances très grandes de la zone infectée avec l'eau de cette zone, comme par exemple à Buénos-Aires avec de l'eau de l'extrême nord de l'Argentine et qu'il est difficile

d'éliminer toutes les causes possibles d'infection de l'eau employée, elles indiquent seulement, comme du reste Landsteiner, Schlagenhaufer et Wagner von Jauregg l'ont fait remarquer, que l'eau n'est pas l'agent exclusif de la transmission du goitre. Ainsi quand Wegelin nous dit qu'il a eu parfois plus de goitres chez les rats alimentés avec du lait que chez ceux alimentés avec de l'eau goitrigène, d'après mes idées sur l'étiologie du goitre je n'en suis pas étonné, car le lait est souvent plus infecté que les eaux potables les plus malpropres et en outre il est souvent mouillé avec les eaux les plus infectes. Encore tout dernièrement, dans une thèse faite à mon institut, Mr. Neukomm démontrait qu'un lait qui présentait au moment de la traite 352.000 germes par ccm, au moment de la vente dans les magasins en contenait 15.041.000. Quelle est l'eau goitrigène qui en contient autant?

Mais même ceux qui admettent l'origine hydrique du goitre, ne sont pas d'accord sur le quid qui se trouve dans l'eau et qui lui donne le pouvoir goitrigène. Quelques-uns l'attribuent à la présence de sels de chaux, ou de magnésie, de silice et silicates (Bérard), de fluorure de sodium (Pighini), d'autres à une substance toxique qui se formerait dans la molasse maritime, substance toxique de type colloïdal, filtrable mais non dialysable, détruite à 70° (E. Bircher, Wilms) et d'autres enfin à des germes spécifiques ou non spécifiques et à leurs produits (Galli-Valerio, Mac Carrison, Messerli, etc.).

A côté de ces théories sur la présence de substances étrangères dans l'eau goitrigène, il y a la théorie de Répin qui attribue l'action nuisible de l'eau à sa radioactivité.

Je n'ai pas l'impression que l'on ait donné une démonstration du rôle des substances chimiques dissoutes dans l'eau ou de la radioactivité dans le développement du goitre. Si des eaux par ex. à sels calcaires, semblent favorables au développement du goitre, je l'attribue plutôt au fait que le calcaire est riche en failles qui permettent la souillure des eaux souterraines. Au point de vue de la radioactivité, aucune preuve n'a été donnée de son influence dans le développement du goitre. La théorie d'une substance toxique provenant de la molasse maritime est beaucoup plus intéressante et elle se base sur les constatations de H. Bircher confirmées par E. Bircher, que le goitre se développe sur les terrains à molasse maritime. Mais comme j'ai dit, on constate de plus en plus la présence du goitre sur tous les sols, par conséquent cette théorie ne peut pas être acceptée dans ses limites restreintes. Au contraire, prise dans le sens plus large de substances toxiques se trouvant

dans l'eau goitrigène et agissant sur la thyroïde, elle s'accorde tout à fait avec la théorie de l'eau infectée. L'infection de l'eau pourrait être déterminée par un agent spécifique, mais j'ai de plus en plus l'impression qu'il ne s'agit pas d'un agent spécifique, mais d'une série de germes provenant surtout de l'intestin de l'homme et des animaux et qui, introduits dans l'appareil digestif avec les eaux malpropres, y donnent des toxines agissant sur la thyroïde. Nous savons en effet aujourd'hui qu'une série de toxines microbiennes et même celles des vers intestinaux, sont capables de déterminer des lésions de la thyroïde. C'est pour ça que le goitre a pu être expérimentalement provoqué non seulement avec des eaux des zones à endémie, mais même avec des eaux artificiellement infectées avec des excréments et ça explique aussi pourquoi un régime constipant favorise le goitre, et en Valteline pour échapper au service militaire, plusieurs jeunes gens avalaient de grandes quantités de brou de noix qui les constipait et facilitait le développement du goitre. Le grand avantage de la théorie hydrique-infectieuse, est celui de ne pas être exclusiviste. En effet, dès qu'on admet le rôle goitrigène d'une eau avec des germes de l'intestin, nous sommes forcés d'admettre aussi la possibilité de la dissémination du goitre avec les aliments (lait, salades, etc.) accidentellement infectés par ces mêmes germes et même par contact avec des matières infectés comme Balp l'admet pour les paysans passant leur vie dans les étables et peut-être même par contagion d'individu à individu comme le pensent Kutschera et Taussig.

Un grand avantage de la théorie de l'infection de l'eau, est d'être en partie admise même par ceux qui nient le rôle direct de l'eau dans l'endémie thyroïdienne, qu'ils attribuent à une cause encore inconnue, car ils admettent qu'une eau souillée, bue par un individu qui est déjà en puissance de goitre, en augmente énormément les dimensions et la gravité (Grassi).

Une autre théorie parasitaire qui a trouvé quelques défenseurs est celle de la transmission du goitre par des piqûres d'arthropodes. Cette théorie a pris naissance du fait que Chagas a attribué le goitre brésilien au Trypanosoma cruzi transmis par Triatoma megista. Mais avec Kraus, j'estime que le goitre brésilien a une origine identique à tous les autres goitres et les patients de Chagas ne sont que des goitreux sur lesquels se greffe l'infection à trypanosomes, infection qui, naturellement comme toute infection, aggrave le goitre. C'est sur des bases pareilles qu'on est arrivé à vouloir mettre en relation des trypanosomes trouvés sur des

chauves-souris de certaines zones à goitre, avec l'endémie thyroïdienne!

Dans ces derniers temps, sous l'influence surtout de Hunziker et d'Eggenberger, on a réexhumé l'ancienne théorie de Chatin que la cause du goitre doit être purement et simplement cherchée dans l'insuffisance d'iode dans l'air, le sol et les aliments. Comme l'iode guérit et empêche le goitre, c'est son absence qui est la cause de la maladie. Post hoc ergo propter hoc. Cette théorie équivaudrait à une qui nous dirait: Vu que la quinine guérit et empêche la malaria, c'est le manque de quinine qui détermine le paludisme. C'est intéressant de noter qu'une discussion analogue a eu lieu pendant des années au sujet d'une maladie des bovidés de l'Afrique du sud: Le lamsiekte. Comme les bovidés pouvaient être préservés de cette maladie avec des phosphates, c'était le manque de phosphates qui provoquait la maladie. Mais Sir Arnold Theiler fait aussi remarquer que le fait qu'on guérit les helminthiases avec de l'arsenic n'indique pas que l'arsenic est la cause de l'helminthiase et il a démontré que si les phosphates empêchent le lamsiekte, c'est tout simplement parceque les bovidés recevant suffisamment de ces sels, n'ont plus besoin de dévorer les os des animaux morts sur les pâturages, os qui contiennent la toxine du Parabotulinus bovis, agent du lamsiekte.

La théorie de la carence d'iode comme cause de l'endémie thyroïdienne, se base sur les intéressantes recherches de von Fellenberg qui a constaté la présence d'une quantité plus grande d'iode dans le sol et aliments dans des zones sans goitre que dans celles où le goitre existe. Mais ces recherches intéressantes, démontrent seulement que là où il y a beaucoup d'iode, moins facilement la cause goitrigène peut agir, parceque l'iode la neutralise dans son action. Mais la preuve que l'absence d'iode n'est pas la cause du goitre, nous l'avons dans le fait que des foyers de goitre existent même aux bords de la mer et Campbell a constaté en Angleterre que les localités où le goitre est très fréquent, se trouvent justement aux bords de la mer; que la vallée du Brembo avec une eau qui contient 0,0028 gr d'iode par litre, est un formidable foyer de goitre, que des poissons de la mer, vivant dans une eau très salée telle que celle de la Méditerranée, alimentés avec des substances si riches en iode, que sa quantité dépassait celle nécessaire pour empêcher le goitre chez les salmonidés, ont présenté des goitres typiques (Marsh et Vonwiller). Ces faits démontrent donc que là où la cause goitrigène est très active, même l'iode n'arrive pas à la neutraliser et que par conséquent ce n'est pas l'absence d'iode la cause du goitre.

Pighini a en outre constaté, que des souris soumises à une alimentation privée d'iode, meurent très affaiblies, mais leurs thyroïdes sont très petites et pas du tout hypertrophiées. Ces expériences, qui ont du reste été faites par d'autres observateurs, confirment ce que Wegelin écrivait à propos de la théorie de la carence d'iode, c'est-à-dire que comme l'iode stimule la fonction de la thyroïde, son absence doit aboutir à l'atrophie et non pas à l'hypertrophie de la glande.

Les constatations du reste de plus en plus fréquentes qu'on fait chez l'homme et les animaux de foyers de goitre dans une même ville localisés à des quartiers (Strasbourg et Robertsau par ex.) ou à des étables, démolit complètement la théorie de la carence d'iode comme cause du goitre.

Cette théorie simpliste, qui veut faire disparaître le rôle de l'eau et de l'infection par les aliments souillés, est extrêmement dangereuse pour la prophylixie de l'endémie thyroïdienne, car elle porte à laisser de côté deux éléments de premier ordre dans la lutte contre l'endémie: La bonne distribution d'eaux de boisson et la propreté dans la préparation des aliments et surtout du lait et l'amélioration hygiénique des habitations.

Pour résumer, donc je considère l'endémie thyroïdienne comme une affection due aux produits toxiques des différentes germes de la flore intestinales, produits toxiques qui infectent l'homme par l'intermédiaire en premier lieu de l'eau potable, en second lieu avec des aliments souillés, surtout lait et salades, et peut-être aussi par contact continu avec des matières excrémentitielles dans des étables ou avec des individus infectés. Aggravée par la consanguinité, l'hérédité, les mauvaises conditions hygiéniques et physiologiques générales, elle aboutit au crétinisme.

Par conséquent la prophylaxie doit viser non seulement la diffusion de l'antidote iode, mais l'amélioration des eaux potables et de l'hygiène générale ainsi que le traitement gratuit des crétins existants et encore jeunes par la thyroïdine, car même le sel iodé ne suffit pas contre le crétinisme déjà manifesté.

* * *

Résumé:

1° L'étiologie de l'endémie thyroïdienne (goitre, crétinisme et surdi-mutité) n'est pas encore complètement élucidée.

2° Parmi les nombreuses théories, celle de l'origine hydrique est la plus ancienne et celle qui est appuyée sur le plus grand nombre de faits et d'expériences:

a) Présence d'eaux soulliées dans toutes les zones à endémie.

b) Réduction et disparition de l'endémie avec l'amélioration des eaux potables.

c) Développement du goitre chez les animaux abreuvés avec des eaux des zones à endémie, ou avec des eaux artificiellement souillées.

3° Le quid qui dans les eaux agit pour déterminer l'endémie est, ou bien une substance ou un germe spécifique ou bien un ensemble de germes surtout de la flore intestinale, germes producteurs de substances toxiques agissant sur la thyroïde. Pour cette raison la désinfection intestinale continue améliore, tandis que le régime constipant aggrave le goitre.

4° La théorie hydrique n'exclut pas du tout la possibilité d'autres modes de transmission de l'endémie, comme le fait que choléra, typhoïde, dysentérie, tout en étant des maladies hydriques par excellence, peuvent être disséminées par lait, légumes, contagion etc.

5° La théorie hydrique s'accorde même avec les idées de ceux qui considèrent encore inconnue la cause véritable de l'endémie thyroïdienne, mais qui admettent qu'une eau infectée aggrave le goitre.

6° Dans le crétinisme et la surdi-mutité, à côté de l'eau, joue un rôle prédisposant la consanguinité.

7° La théorie de la carence d'iode, comme cause de l'endémie thyroïdienne, ne peut pas être acceptée:

a) Parce que même là où l'iode abonde (bords de la mer et mer) le goitre se développe si la cause goitrigène est très active.

b) Parce que le manque d'iode entraîne l'atrophie et non l'hypertrophie de la thyroïde.

8° L'iode n'est pour ainsi dire que l'antidote du goitre comme la quinine est l'antidote de la malaria, et comme le manque de quinine n'engendre pas la malaria, ainsi le manque d'iode n'engendre pas l'endémie thyroïdienne.

9° La théorie hydrique présente un grand avantage pour la prophylaxie, car à côté de la diffusion de l'iode, elle porte à l'amélioration des eaux potables.

* * *

Zusammenfassung:

1. Die Ursachen der Kropfendemie (Kropf, Kretinismus und Taubstummheit) sind noch nicht völlig aufgeklärt.

2. Von den zahlreichen Theorien ist diejenige, die das Trinkwasser als Ursache des Kropfes bezeichnet, die älteste und am besten durch Tatsachen und Experimente begründete.
   a) Nachweis von verunreinigtem Trinkwasser in allen Endemiegegenden.
   b) Zurückgehen und Verschwinden der Endemie nach Verbesserung der Trinkwasserverhältnisse.
   c) Auftreten von Kropf bei Tieren, die mit Wasser aus den Endemiegebieten oder mit künstlich verunreinigtem Wasser getränkt wurden.
3. Die Kropfnoxe im Trinkwasser ist entweder eine spezifische Substanz oder ein spezifischer Keim oder auch eine Gruppe von Keimen, besonders der Darmflora, die toxische Substanzen erzeugen, welche auf die Schilddrüse einwirken. Eine Desinfektion des Darmes wirkt deshalb bessernd, ein stopfendes Regime verschlimmernd auf den Kropf.
4. Die Trinkwassertheorie schliesst die Möglichkeit anderer Arten der Ausbreitung der Endemie nicht aus. Auch Cholera, Typhus, Dysenterie können, obschon sie ausgesprochene Trinkwasserkrankheiten sind, durch Milch, Gemüse, direkte Ansteckung etc. verbreitet werden.
5. Die Trinkwassertheorie passt sich auch den Auffassungen derjenigen an, welche die eigentliche Ursache der Kropfendemie noch für unbekannt ansehen, aber zugeben, dass verunreinigtes Trinkwasser den Kropf verschlimmert.
6. Beim Kretinismus und bei der Taubstummheit spielt neben dem Wasser die Inzucht eine vorbereitende Rolle.
7. Die Theorie des Jodmangels als Ursache des Kropfes kann nicht angenommen werden,
   a) weil selbst da, wo Jod im Ueberfluss vorhanden ist (Meeresküsten und Meer), der Kropf sich entwickeln kann.
   b) weil Jodmangel Atrophie und nicht Hypertrophie der Schilddrüse bewirkt.
8. Das Jod ist nur eine Art Gegengift gegen den Kropf wie Chinin das Gegengift ist gegen Malaria; wie der Chininmangel nicht Malaria erzeugt, so erzeugt auch der Jodmangel nicht eine Kropfendemie.
9. Die Trinkwassertheorie hat grosse Vorteile für die Prophylaxe, denn sie trägt zur Verbesserung der Trinkwasserverhältnisse bei.

* * *

Conclusion:

1. The causation of endemic goitre (goitre, cretinism and deaf-mutism) is not yet fully understood.
2. Of the numerous theories that which regards drinking water as the cause of goitre is at once the oldest and the best supported by fact and experiment.
   a) Detection of contamination of the drinking water in all endemic districts.
   b) Abatement and disappearance of the endemic under improved conditions of supply of drinking water.
   c) Appearance of goitre in animals which have been watered from sources in endemic districts or with artificially contaminated water.
3. The noxa of goitre in drinking water is either a specific substance, or a specific germ or group of germs, especially of the intestinal flora, which produce toxic substances that act upon the thyroid gland. By consequence disinfection of the bowel is beneficial and a regime favouring constipation the reverse.
4. The drinking water theory does not exclude the possibility of other vehicles for spreading the endemic. In like fashion cholera, enteric fever, and dysentery in all of which the drinking water is usually at fault can equally be conveyed by milk, vegetables, direct infection, etc.
5. The drinking water theory is further in conformity with the views of those who, while they hold that the causa causans of endemic goitre is as yet undiscovered, still admit that contaminated drinking water aggravates goitre.
6. Apart from water supply inbreeding is a predisposing factor in cretinism and deaf-mutism.
7. The theory of the causation of goitre through deficiency of iodine cannot be accepted,
   a) because even where iodine is present in excess (sea-coast and sea) goitre may develope.
   b) because deficiency of iodine causes atrophy, not hypertrophy of the thyroid.
8. Iodine is merely in some sort an antidote to goitre, as is quinine to malaria. Deficiency of quinine does not give rise to malaria, neither does deficiency of iodine give rise to endemic goitre.
9. The drinking water theory has much to recommend it from the side of prophylaxis as leading to an improvement of the water supply.

* * *

Riassunto:

1° L'eziologia dell'endemia tiroidea (gozzo, cretinismo e sordo-mutismo) non è per ora nettamente stabilita.

2° Fra le numerose teorie, quella dell'origine idrica è la più antica e quella che si basa sul più gran numero di fatti e di esperimenti:

a) Presenza di acque inquinate in tutte le zone ad endemia.

b) Diminuzione e scomparsa dell'endemia in seguito al miglioramento delle acque potabili.

c) Sviluppo del gozzo negli animali abbeverati con acque di zone a endemia o con acque artificialmente inquinate.

3° Il quid che nelle acque agisce per provocare l'endemica, è rappresentato o da una sostanza o da un germe specifico, o da un insieme di germi che producono sostanze tossiche, capaci di agire sulla tiroide. Per questo la disinfezione intestinale continuata migliora, mentre la dieta che determina costipazione, aggrava il gozzo.

4° La teoria idrica non esclude per nulla la possibilità dell'esistenza di altri modi di trasmissione dell'endemia, nello stesso mode che colera, tifoide e dissenteria, pur essendo malattie d'origine idrica per eccellenza, posson essere disseminate anche col latte, i legumi, il contatto ecc.

5° La teoria idrica si accorda anche colle idee di coloro che considerano ancora come sconosciuta la vera causa dell'endemia tiroidea, ma che ammettono che un'acqua inquinata aggrava il gozzo.

6° Quanto al cretinismo ed al sordo-mutismo, accanto all'azione dell'acqua occupa un posto importante, come predisponente, la consanguineità.

7° La teoria della caranza iodica come causa dell'endemia tiroidea non può essere ammessa:

a) Perché anche là dove lo iodio è abbondante (rive del mare e mare) il gozzo si sviluppa, se la causa gozzigena è molto attiva.

b) Perché l'assenza di iodio determina l'atrofia e non l'ipertrofia della tiroide.

8° Lo iodio non è per così dire che l'antidoto del gozzo, comme il chinino è l'andidoto della malaria, ed allo stesso modo che la mancanza di chinino non determina la malaria così la mancanza di iodio non determina l'endemia tiroidea.

9° La teoria idrica è importante per la profilassi, visto che insiste sul miglioramento delle acque potabili di pari passo colla diffusione dello iodio.

Die geographische Verbreitung des endemischen Kropfes.

Von Eugen Bircher, Aarau.

Durch jeglichen Forschungsfortschritt, durch jede neue wirkliche Tatsache, die beigebracht wird, zeigt sich die Endemiologie des Kropfes nicht etwa deutlicher abgeklärt, in seiner Erfassung erleichtert, im Gegenteil, die Schwierigkeiten der Erklärungen finden eine Zunahme.

In unseren nachstehenden Ausführungen wollen wir in der endemiologischen Seite des Kropfproblems uns auf einige bestimmte Punkte beschränken. Es handelt sich dabei darum festzustellen, ob und welche Variationen zeitlicher, quantitativer und qualitativer Natur der Kropf in seinem Auftreten durchmacht. Von der Feststellung dieser Punkte ausgehend, können die weitern Folgerungen für seine Genese erst gezogen werden.

Dabei ist allerdings wohl zu beachten, dass das statistische Untersuchungsmaterial z. T. recht ungleichwertig ist, und um in dieser Richtung möglichst die Fehlerquellen zu vermeiden, mit grösster Vorsicht bewertet werden muss, wenn immerhin gesagt werden kann, dass bei grössern Zahlenreihen ein Vergleich noch statthaft erscheint.

Die subjectiv palpatorische Diagnose Kropf an sich, lässt einen weiten subjectiven und objectiven Spielraum in der Bewertung des erhobenen Befundes frei, und es wird hier schwer fallen, bindende Grundregeln aufzustellen, die ohne Fehlerquellen als allgemeine Gebrauchsformel gelten können; dessen müssen wir uns bewusst bleiben.

Aus der Literatur dürfte sich ergeben, dass die Rekrutenuntersuchungen im allgemeinen das beste Uebersichtsbild für die Verbreitung der Kropfendemie ergeben, das die Stärke der Erkrankung für eine gewisse Gegend am deutlichsten widerspiegelt.

Viel weniger deutlich prägt sich dieses Bild bei den Schüleruntersuchungen, wie wir sehen werden, aus.

Grosse Schwierigkeiten bringt auch die Abgrenzung der untersuchten Bezirke; für weitere geographisch nosologische Forschungen muss daran festgehalten werden, dass nur diejenige Statistik für die endemiologische Forschung von Wert ist, die zum mindesten bis in die Zahlen der einzelnen Gemeinden detailliert eingeht. Nur die Zahlen für einzelne ganze Bezirke, Kreise, Kan-

tone, Dep. in Frankreich, oder Staaten in Nordamerika anzugeben, führt zu so grossen Fehlerquellen, dass nur bei ganz grossen Zahlenreihen irgend ein Schluss gezogen werden darf.

Es können eben in solchen grösseren raumumfassenden Prozentzahlen oft kropfverseuchte mit kropffreien Gegenden vermischt auftreten, so dass sich für die äussere Darstellung der geographischen Verbreitung in Zahlen ein ganz unrichtiges Bild ergibt.

Ganz ausser Betracht fallen bei solchen Statistiken alle diejenigen Veränderungen der Schilddrüse, die, ohne zu einer wesentlichen und palpalen Vergrösserung zu führen, als rein funktioneller Natur betrachtet werden müssen, wie dies von Krehl u. a. schon hervorgehoben wurde, und deren Bedeutung und Wesen sich noch ebensosehr unserer Kenntnis entzieht, wie auch ihr quantitativer Umfang sicht nicht annähernd bestimmen und erfassen lässt. Vielleicht, dass es möglich ist, mit den Grundumsatzbestimmungen diagnostische Merkmale festzustellen, aber solche Untersuchungen an einem grösseren Materiale werden aus äussern Gründen wohl nicht so leicht auszuführen sein.

Zu den Definitionsumschreibungen des nicht gerade glücklich gewählten Ausdruckes des endemischen Kropfes, gehört dessen Gebundensein an eine bestimmte geographische Lokalisation — das Gebiet der Endemie.

Wir möchten aber diese Definition noch dahin ergänzen, dass zum endemischen Kropf auch noch andere Zeichen gehören als nur die Vergrösserung der Schilddrüse, die mit ihm zusammenhängen, wenn auch diese Zusammenhänge noch nicht restlos geklärt sind. Es sind dies der Kretinismus und die Uebergangsstadien, die zum Normalmenschen hinüber führen, die Kretinoiden, und dann die vielerorts damit verbunden auftretende endemische Taubstummheit, die zum Kretinismus nahe verwandt erscheint. Es ist wohl anzunehmen, dass damit ein eigenes Bild des endemischen Kropfherzens, wenn auch nur funktioneller Natur, verbunden sein dürfte.

Dabei muss festgestellt werden, dass das gemeine Myxoedem, die Athyreosis infolge Hypoplasie oder Fehlen der Schilddrüse, n i c h t zum Kretinismus gerechnet werden können. Die rein hypothyreote Erklärung des Kretinismus ist nicht im Stande alle Erscheinungen des Kretinismus, weder die somatischer, noch die psychischer Natur restlos aufzuklären.

Betrachten wir von diesem Standpunkte aus die Kropfendemien, so finden wir nach unseren heutigen Kenntnissen folgende einwandfreie endemische Herde:

In Frankreich, die Herde der Pyrenäen und in Savoyen, ein schwacher Herd in den Vogesen und ein ganz schwacher in der Puy-de-Dôme, der eher noch fraglich erscheint. Aus dem Gebiete von Savoyen verläuft dieser Herd einerseits nördlich der Alpen, in die Schweiz, südlich der Alpen nach Oberitalien.

Die Endemie in der Schweiz zeigt im Südwesten zunächst mit Ausnahme des Wallis einen weniger ausgeprägten Charakter, um dann in den Kantonen Bern und Freiburg sehr stark an Intensität zuzunehmen, von wo sie in die Endemie der Kantone Aagau und Luzern übergeht, die früher sehr viele Kretine aufwiesen, im Gegensatz zu den ostschweizerischen Kantonen Zürich, Thurgau und St. Gallen.

Aus der Ostschweiz gliedert sich die Endemie wiederum in zwei Strahlen, wovon der eine am Nordhang der Alpen durch Bayern nach Tirol-Steyermark sich schiebt, z. Teil nordwärts in den Flusstälern gegen die Donau hinunter steigt, während der andere nördlich der rauhen Alp durch Württemberg gegen Franken hinunter reicht.

Schon wesentlich schwächer in ihrem kretinischen Charakter zeigt sich die Endemie, die das schweizerisch-badische Rheintal gegen Heidelberg zu begleitet.

Südlich der Alpen haben wir an den Ausgängen der cottischen, graischen und penninischen Kette die starke Endemie des Piemonts, die sich hinüber zieht in die Nordlombardei, speziell des Veltlins, dann hinüber geht durchs Venetianische hinauf gegen die Kärntner Alpen zu und sich dann mit der Steyermärkischen Endemie verbindet. Der neue Herd in den Alpes maritimes bei Genua scheint keine Kretine aufzuweisen.

Diese Endemiegruppen sind die einzigen, die einen ausgesprochenen kretinischen Einschlag aufweisen. Alle andern Kropfbezirke in Europa ermangeln des Kretinismus. Da ist in erster Linie der Kropf zu nennen, der im Taunus, in Rheinhessen, in Ostpreussen, in Danzig heimisch ist. Von dem Kropfe in England wurde nie und wird nicht eine Verbindung mit Kretinismus angegeben; für ganz Nordamerika wird ein Fehlen des Kretinismus vermeldet, ebenso für Neuseeland, für den russischen Kropf im Ural sind ebenfalls keine bestimmte Angaben über starken Kretinismus aufzufinden. Er fehlt in grossen und zahlreichen Partien Frankreichs, in Schweden und Norwegen, dem Küstenkropfe in Genua.

Einzig Sizilien und ein kleines Gebiet in Norwegen zeigen nach neuen Angaben einen kretinischen Einschlag.

Der sogenannte endemische Kropf mit seinen Zugebilden in Europa, beschränkt sich auf dieses ganz bestimmte lokalisierte Gebiet, von dem die andern Herde nosologisch scharf abzutrennen sind.

In diesen Gegenden ist sein Charakter qualitativ und quantitativ einer Variation unterworfen. Schon längere Zeit war es meinem Vater und andern Kollegen aufgefallen, dass die Endemie des Kropfes im Kt. Aargau in einzelnen Teilen eine deutliche, ausgesprochene Abnahme aufweist; für den Aargau, wie für die Schweiz bestehen vier Uebersichtsstatistiken, die aus den Jahren

1875/80 Bircher
1884/91 I. Kropfkommission
1908/
1922/23
1924/25 Stiner

Bezirke:	1875/80 %	1884/91 %	1908 %	1922/23 %	1924/25 %
Zofingen	20	17	6,27	10—15	9,6 (4,2)
Kulm	30	18,5	15,27	10—15	11,4 (4,7)
Lenzburg	25	18,1	7,76	10—15	9,1 (1,6)
Aarau	15	11,7	6,61	10—15	11,6 (0,4)
Baden	25	19,6	7,38	20—30	13 (2,8)
Bremgarten	10	14,6	13,7	20—30	29,5 (5,8)
Muri	0,10	10,4	17,32	20—30	25,1 (4,9)
Brugg	0—10	8,3	2,3	5—10	7,5 (2,3)
Laufenburg	0—10	9,1	3,7	5—10	14,7 (4,1)
Rheinfelden	10—20	10,4	5,79	5—10	14,8 (3,4)
Zurzach	5—10	11,6	1,3	20—30	16,6 (2,5)

(Die Zahlen in Klammern gelten für die wegen Kropf Untauglichen.)

Ein Blick auf die Aargauerkarte genügt vollständig zu zeigen, dass in dem alten s. Zt. sehr stark verseuchten Wiggergebiet, teilweise im Gebiet des Suhrentals, sehr ausgesprochen im Wynental eine Abnahme der Endemie stattgefunden hat.

In einzelnen Orten kann man von einer geringen oder starken Zunahme, an andern von einem Stillstand bezw. Gleichbleiben sprechen, wie z. B. in vielen Orten des Bezirkes Baden.

Dagegen zeigt sich eine auffällige Zunahme der Endemie in den früher relativ sehr wenig belasteten Freien-Aemter, im Bezirk Zurzach und in den östlichen Teilen des Bezirkes Baden.

Von wesentlicher Bedeutung aber erscheint, dass die ganze Gegend des Jura, die früher als immun angegeben wurde, auch im Laufe von 50 Jahren sich immun erhalten hat, und dass in seine

Gegenden der endemische Kropf nicht eingedrungen ist. Es scheint also eine absolute, dauernde Immunität aktiv oder passiv dort vorhanden zu sein.

Diese Aenderung im Intensitätsgrade der Endemie kann aber nicht ein zufälliges Produkt sein. Vorab ist festzustellen, dass sie nur in einem Gebiete vorkommt, das wirklich schon vom Kropfe betroffen worden ist, somit nicht in endemiefreien Gebieten.

Die Variabilität dürfte eine gewisse Gesetzmässigkeit besitzen, indem im Aargau sich eine Zunahme, die vom Westen nach Osten läuft, feststellen lässt, die Abnahme also vorwiegend aber deutlich im Westen des Kantons in Erscheinung getreten ist.

Auch qualitativ ist ganz entschieden ein Rückgang zu konstatieren. Die Zahl der ausgesprochenen Kretinen, wie meine Kenntnisse des Landes und seiner Bevölkerung und eine Umfrage unter den Aerzten ergeben, ist ganz entschieden im Rückgange begriffen.

So sind die in unserer Nähe befindlichen Dörfer Gränichen und Suhr nicht mehr so vom Kretinismus betroffen, wie das früher der Fall war, sondern nur noch einzelne Kretine zeugen von der fast verschwundenen Seuche. Aber auch der Kropf hat dort eine, wenn auch nur geringe ausgesprochene Abnahme erfahren. Zahlenmässig ist der Rückgang der Endemie des Kretinismus nicht festgestellt und auch nicht feststellbar, da die begriffliche Umfassung hier ausserordentlich schwierig wird, wenn wir die vielen Zwischenformen des Kretinoiden in den Raum der Betrachtung ziehen. Aber auch hier kann man auf Grund des vorhandenen Materials den Eindruck nicht ablehnen, dass auch der Kretinismus, allerdings ohne wesentliche quantitative Zunahme, eine Wanderung ebenfalls nach dem Osten angetreten hat. Einzelne kleinere und deutlich ausgesprochene Kretinenherde zeigen sich noch immer.

In diesem Zusammenhange möchten wir kurz auf ein histogeographisches Verhältnis der Kropfform in unserm Arbeitsbezirke hinweisen.

Wir haben seinerzeit über unser histologisch untersuchtes Strumamaterial berichtet, und dabei festgestellt, dass 80% unserer Strumen der nodösen Form und nur 11 % der diffusen Form, während 9% der Mischform angehören.

Geographisch zeigt sich nun, dass die Kropfform im Rheintal, also im Norden des Jura, im Triasgebiet, zur Hälfte der diffusen Form angehört und die andere Hälfte nodöser Natur ist, während das südliche Mittelland der Molasseendemie in der überwiegenden Zahl von 87 % der nodösen Kropfform angehört, während der dif-

fuse Kropf ganz in den Hintergrund tritt. Dabei finden wir unsere Basedow-, Carcinom-, Langhanskröpfe durchaus mehrheitlich, fast ausnahmslos im Gebiet der nodösen Endemie vertreten. Diese Beobachtungen dürften auch keine Zufälligkeiten darstellen, denn je weiter man vom Herde der Endemie sich entfernt, desto mehr kann von einer Zunahme der diffusen, einer Abnahme der nodösen Kropfform gesprochen werden.

So gibt für die Wienergegend Orator vorwiegend diffuse 80 % und nur 20 % nodöse, genau das für uns in Aarau entgegengesetzte Verhältnis an. In Holland wie England sind die diffusen Formen durchaus vorwiegend.

* * *

Diese oben genannten Aenderungen und Wanderungen des Kropfes treten nun auch in der gesamten Schweiz deutlich zu Tage.

Die sogenannte klassische Kropfgegend der Schweiz, das Wallis, weist in dieser Richtung recht eigentümliche Verhältnisse auf. Das Oberwallis verzeigt mit Sicherheit ein Stehenbleiben teilweise Zurückgehen der Endemie, während der ganze Teil des Unterwallis nach neuen Statistiken von Stiner und Jomini eine ganz augenfällige Zunahme erfahren hat, die sich in einer Verdoppelung selbst Verdreifachung augenscheinlich geltend macht. Eine Zunahme, wenn auch geringeren Grades, ist schon in der Statistik von 1884/91 festzustellen; von dort an ist die Zunahme etwas rascher vor sich gegangen.

Im Kt. Genf, im südlichen Teil des Kt. Waadt sind die Verhältnisse im allgemeinen gleich geblieben. Es ist eher im letztern eine geringgradige (allerdings innerhalb der Fehlerquellen) liegende Zunahme im Broyetal zu konstatieren.

Eine Abnahme der Endemie ist im Kanton Freiburg zu verzeichnen; allerdings im südlichen Kantonsteil weniger, aber der nördliche Kantonsteil weist zum Teil recht deutlich ausgesprochene Abnahme auf, die sich seit 1884, dann aber auch in der ersten Statistik von Stiner geltend machte. Einzig Saane- und Sensebezirke zeigen zahlenmässig einen nur geringen, wenn auch noch deutlichen Rückgang der Endemie.

Der Kanton Bern zeigt in seinen drei scharf ausgeprägten, mehrfach untersuchten Landesteilen Oberland, Mittelland und Jura folgende Verhältnisse:

Die Endemie im Oberland, eine von sehr ausgeprägter Stärke, weist im allgemeinen zahlenmässig ein Stationärbleiben auf; im Detail kann da und dort eine geringe Abnahme, oder eine schwache Zunahme festgestellt werden, wobei Abnahme sich häufiger als

Zunahme ausgesprochen zeigt. Im mittlern Kantonsteil tritt die Abnahme schon deutlicher in Ausdruck, speziell im Mittelland aareabwärts von Bern. Die Abnahme ist in der Statistik 1884/91 deutlicher ausgesprochen, als in den spätern Untersuchungen, wenn sich auch dort noch ganz deutliche Unterschiede gegen früher ergeben.

Wiederum deutlich und scharf ausgesprochen zeigt sich die geringe Belastung oder gar Immunität des gesamten Bernerjura. Dieser stetigen Immunität schliesst sich der Neuenburgerjura an, in dem zum Teil eine ganz schwache Belastung zum andern Teil eine völlige Kropffreiheit vorhanden ist. Diese fast absolute Immunität erstreckt sich nun weiter in den basellandschaftlichen-, Solothurner- und Aargauer-Jura, wenn nun in einzelnen Fällen auch, an denen Grund und Boden anderer geologischer Natur vorhanden ist, wie im Waldenburgertale, sich die Endemie deutlich auszudrücken beginnt, wie dies auch schon im französischen Jura der Fall ist.

Von den östlichen Bezirken des Kantons Bern geht die Endemie in die für den Kanton Aargau beschriebene Wanderung in den Osten über, und zeigt nun vorab in den östlichen Gegenden des Kantons Luzern in den Aemtern Sursee und Hochdorf, eine ganz ausgesprochene auffallend starke Zunahme bis zur Verdoppelung der frühern Ziffern, die sich in dem benachbarten Gebiet des Kantons Zürich, vorab in den Bezirken Horgen und Affoltern ausdrückt, und jemehr man ostwärts schreitet, in den Bezirken, Andelfingen-Winterthur sich nahezu verdoppelt; aber auch in den meisten übrigen Bezirken des Kantons Zürich ist eine Zunahme und nur vereinzelt eine Stagnation zu verzeichnen. Diese Zunahme hält in den benachbarten Kantonen, St. Gallen und Thurgau bis an den Bodensee hinaus deutlich an und ergibt in der Mehrheit der Bezirke des Kantons Thurgau eine Verdoppelung, selbst eine Verdreifachung (Frauenfeld und Steckborn). Ebenso ausgesprochen ergibt sich diese Vermehrung im Kanton St. Gallen und Appenzell, wo allerdings die südlichen Bezirke Toggenburg-Sargans-Werdenberg die stärkste Vermehrung bis zum dreifachen aufweisen, die übrigen mittlern Bezirke nur zum Teil eine Verdoppelung zeigen. Wesentlich schwächer, wenn auch immerhin noch deutlich zeigt sich im Kanton Schaffhausen die Zunahme.

Eine ähnliche Zunahme weist die Innerschweiz auf, sie ist im Kanton Schwyz am stärksten ausgesprochen, während der Kanton Glarus und Uri ein Stationärbleiben mit einer allgemeinen

schwachen Belastung aufweisen. Aehnlich stationär sind die Verhältnisse in den Kantonen Graubünden und Tessin geblieben, wobei der Kanton Graubünden als kropfschwach belastet, der Tessin als geradezu kropfarm, um nicht zu sagen immun bezeichnet werden muss. Eine seit 1870 rasch erheblich zunehmende Endemie weist das Gebiet des Kantons Appenzell auf.

Die Zunahme hat sich also gerade in jenen Kantonen am deutlichsten ausgedrückt, in denen die Kropfprophylaxe am strengsten durchgeführt worden ist, das zeigt die neueste Statistik Stiner in geradezu drastischer Weise.

Zusammengefasst zeigt sich in der Schweiz in erster Linie eine erhebliche Schwankung in der Intensität der Kropfverbreitung, die sich vereinzelt in einer Abnahme der Kropfigen, mehrheitlich aber in einer ganz erheblichen Zunahme des Kropfes ausdrückt. Diese Vermehrung scheint nicht völlig regellos vor sich zu gehen, und erscheint eine Wanderung des Kropfes vom Westen des Landes nach dem Osten des Landes stattzufinden und sich von dem frühern Zentrum von der Mittelschweiz nach dem Osten verschoben zu haben.

Die Verschiebung hält sich genau innerhalb der jahrzehntelang bekanten Grenzen der Endemie. Gewisse Gegenden der Schweiz wie der Jura, der Kanton Tessin, Graubünden, haben eine gewisse Immunität und Kropfarmut durch diese Zeiten hindurch bewahrt. Dabei muss noch angemerkt werden, dass parallel damit in den östlichen Teilen des Landes die Vermehrung und Ausbreitung des Kretinismus nicht Schritt gehalten hat.

Wie stellen sich diese Verhältnisse in den andern Endemieherden? Die besten Uebersichten in dieser Richtung verdanken wir Italien und dann Frankreich. Stefano Balp konnte ganz allgemein für den Zeitraum 1874/78 auf 1889/93, also für 15 Jahre eine Verminderung von 70‰ auf 52‰ feststellen.

Seit der ersten Statistik vom Jahre 1848 der sardinischen Kommission ist dieser Rückgang für Piemont sehr deutlich in die Augen springend. Er macht in Alba 50%, in Cunco 77% aus; in Salluzzo sind die Verhältnisse zum Teil gleich geblieben. Eine deutliche Abnahme ist im Aostatale zu verzeichnen. Vorab ist der Kretinismus durchwegs stark im Rückgange begriffen. Turin weist eine Abnahme von 8 auf 3% auf. Allesandria bleibt sich gleich. Die Lombardei zeigt gegenüber Sormani einen Rückgang von 5,94 auf 3,0%.

Eine weitere Abnahme ist zu verzeichnen nach Pighini in

Como 8,08% auf 3,5%
Milano 4,84% auf 1,2%

Pavia 2,7% auf 1,7%
Cremona 5,9% auf 2,1%.

In der gesamten Lombardei sehen wir einen Rückgang von 6,76% auf 3% also mit um die Hälfte. Dagegen zeigt sich nun, dass diese Abnahme sich als nicht gleichmässiger Natur erweist, während in der Provinz Bergamo in den verschiedenen Statistiken von Sormani 1859/1864 später Cavatorti im allgemeinen eine deutliche Abnahme zu konstatieren war, so zeigt nun die neue Untersuchung von Pighini, dass die Provinz Bergamo an vielen Stellen eine deutliche Zunahme der Endemie in der Bevölkerung aufweist, wenn auch gegenüber 1881 ein Rückgang im allgemeinen vorhanden ist. In der Provinz Brescia selbst ist auch wiederum eine Zunahme im Jahre 1881 zu konstatieren, während die Kreise Breno, Chiari, Salo, Verolanuova eine Abnahme aufweisen, zeigen das obere Chiese, Trompicatal, Val Comonica eine deutliche Kropfzunahme. In der Prov. Sondrio scheint sich nach einer allgemeinen Abnahme, die sich von 1843—1856 erstreckt, wiederum langsam eine Zunahme geltend zu machen, die sich nun auch, von Westen nach Osten verlaufend, in einer erheblichen Zunahme talaufwärts geltend macht. Ganz auffällige Verhältnisse treten in der Provinz Udine zu Tage. Die Statistiken Sormani, Cavatorti rechneten mit 2—3%. Nach Volpi Girardini weist nun das Ampezzotal schon Zahlen bis 7% auf, während noch die Statistik von 1881 grosse Teile der Provinz vom endemischen Kropfe frei fand, und nur vereinzelte kleine Herde aufwies. Ebenso scheint sich in der Provinz Belluno die Endemie in den letzten Jahrzehnten stark ausgebreitet zu haben, und im Piavetal speziell im Valle Ansiei und Val Biois hinaufgestiegen zu sein. Wenn auch nicht so deutlich, scharf und stark ausgesprochen, was wohl auch mit den nicht ganz gleichmässigen Statistiken zusammenhängen mag, ist in Italien ebenfalls ein Fortschreiten der Endemie in östlicher Richtung festzustellen, während im allgemeinen die Quantität der Endemie, speziell aber auch der Kretinismus zurückgegangen sind. In einer neuern Arbeit kann auch Muggia dieses erheblich spontane Zurückgehen des Kropfes bestätigen. Zwei früher nicht bekannte Kropfherde sind in Italien neu beschrieben worden. Der eine ist der von Prigioni und Vidoni, sehr starke Herde in der Provinz Genua, mit zum Teil recht hohen Prozenten (30% und mehr), womit kein Kretinismus verbunden ist, während der Herd, der von Ottonello in Sardinien beschrieben worden ist, nach den Abbildungen zu schliessen, sicher auch mit Kretinismus verbunden ist.

Neuere umfassende Statistiken liegen aus Deutschland nicht vor. Für Württemberg kann nach einer neuen Statistik wiederum das in allen Statistiken sich zeigende Bild neuerdings festgestellt werden, dass der schwäbische Jura ganz auffallend gering behaftet ist, und dass auch hier die bekannte Immunität angehalten hat.

Im Schwarzwaldkreis scheint eine gewisse Zunahme stattgefunden zu haben, die sich im Nekarkreis noch verstärkt hat, auch im Donaukreis stark geworden ist, während im Jagstkreis ein deutliches Sinken der Endemie vorhanden ist.

In Baden kann nach den nicht gleichmässigen Statistiken von Weber, Lücke, Merkens folgendes festgestellt werden. Es hat im Nordbaden nach einem temporären Abfall zur Zeit der Untersuchung durch Lücke eine Zunahme stattgefunden, die ebenfalls im Mittelbaden zu konstatieren ist.

In Mittelostbaden ist die Endemie stationär geblieben. Im Rheintal scheint sie stationär geblieben zu sein, wobei allerdings die höchsten Zahlen in Oberbaden in den Seebezirken festgestellt sind. Während früher das untere Rheintal stärker belastet war, so hat auch hier scheinbar eine Wanderung nach dem Osten stattgefunden.

Sowohl Baden als Württemberg weisen eher einen allgemeinen Rückgang der Endemie auf, der Kretinismus ist im ganzen stark zurückgegangen. Bayern weist eine mittelstarke Endemie auf. Ueber Variationen kann nichts ausgesagt werden, da mehrfach genaue Statistiken hierüber fehlen. Dagegen gewinnt man den Eindruck, dass der Kropf eher eine Zunahme erfahren, wie das auch für Franken, nach den Zahlen von Lobenhoffer, anzunehmen ist, während allerdings das Bild des reinen Kretinismus, wie es in so ausgedehnten Massen noch Virchow zeigen konnte, ganz erheblich zurückgegangen ist. Von Lobenhoffer ist die genaue Lokalisation der Endemie festgestellt worden, die doch wiederum genaue Beziehungen zum Untergrund aufweist. Aehnliches kann auch für Hessen-Nassau festgestellt werden, wo der Kretinismus sozusagen ganz fehlt, und Kropfendemie sicher vorhanden ist.

Wenn die von Gersbach neuerdings gegebenen Zahlen richtig sind, dann muss in Hessen-Nassau gegenüber den Zahlen von Pagenstecher eine ganz gewaltige Zunahme nachzuweisen sein. Es muss allerdings zugegeben werden, dass schon seit der Statistik von Falk für den Westerwald bei Pagenstecher eine Zunahme ebenfalls schon angegeben worden ist. In den Rhein- und Moselprovinzen scheint eher ein Rückgang stattgefunden zu

haben. Als weitere deutsche Kropfherde sind zu nennen, die in den letzten Jahrzehnten mehrfach beschriebene schlesische Endemie, der aber der kretinöse Charakter vollständig entfällt, welche vier Zentren aufweist, im Altvatergebirge von Tschechisch-Schlesien, im Quellgebiet der Glatzer Neisse und dieser entlang, in Hirschberg und Umgebung und im Waldenburger Reichenbachergebiet, und dann das Odergebiet in Oberschlesien. Eine geringe Zunahme scheint stattgefunden zu haben.

Aehnlich hat die leichte Endemie im westlichen Erzgebirge, aber auch in Böhmen zugenommen, und scheint in Wanderung nach Norden begriffen zu sein. Sehr schwach ist auch die von Hesse beschriebene Endemie in Sachsen. Es sind diese Endemien als recht leichter Natur anzusehen. An die den Alpenketten durch Bayern und Tirol und Oberitalien entlang streifende Endemie schliesst sich als weiter stark verseuchte Gegend das Gebiet von Steyermark, weniger stark von Kärnthen und Krain an, von wo dann die Endemie im Wienerbecken ausläuft, und nur ganz gering belegte Ausläufer in die ungarische Banate aussendet. Tirol ermangelt genauer Statistiken, doch scheint die Endemie so stark wie in der Schweiz zu sein, sicher kann dies nach den Angaben von Scholz für Steyermark behauptet werden, das nach neuen Untersuchungen von Schrattenbach auch erheblich unter Schulkropf leidet.

Im Wienerbecken hat im Laufe des Krieges eine Zunahme des Kropfes stattgefunden, so dass also auch hier ein Wandern nach Osten angenommen werden dürfte. Ueber Kretinismus liegen hier keine Mitteilungen vor. Ein wenn auch nicht sehr starker Herd findet sich in Rumänien in den Karpathen, siebenbürgischen Gebieten. Genauere Zahlenangaben fehlen. Rund 30% der rumänischen Orte weisen eine Endemie auf, darunter vier eine stärkere bis zu 10—30% der Bevölkerung, aber auch hier keine sehr ausgedehnte Endemie.

Von den ausgedehntesten Statistik-Erforschungen kann man in Frankreich sprechen. Es finden sich hier Statistiken aus den Jahren 1816—1825, 1836—1845—1873 von Baillarger, 1880 von Chervin, 1887—1890 von Mayet. Neuere Statistiken sind allerdings keine aufgenommen worden. Auch zeigen die aufgenommenen Statistiken im grossen und ganzen einen verschiedenartigen Wert.

Vorab muss einmal festgestellt werden, wo der Kropf in Frankreich eine allgemeine Verbreitung als Endemie, die weitere Bevölkerungskreise betraf, gefunden hat.

Von den Departementen Frankreichs wiesen in der Statistik

von 1887—1896 nicht weniger als 79! eine Prozentzahl auf, die nicht 1% ereichte. Bei 1% wird man aber kaum von einer Endemie sprechen können, selbst 2, 3—5%, können im Gegensatz zu den stark verseuchten Gegenden der Schweiz, Steyermark, Italien etc., nur mit grösster Reserve als Endemie bezeichnet und müssen zu den sporadischen Kröpfen gerechnet werden. Die Statistik von Baillarger ergab noch in 40 Departementen eine Ziffer von 1 oder mehr Prozent Kropf. Es zeigt sich also in Frankreich überhaupt, ein spontaner deutlicher Rückgang der Kropfendemie in der Verbreitung, dann ist aber auch in den meist betroffenen Gegenden ein deutlicher Rückgang zu finden.

Von diesem Standpunkte aus können in Frankreich nur drei richtige Endemiezentren festgestellt werden:

I. Das Zentrum von Savoyen, das sich nach Süden in die Departemente Hautes-Basses Alpes erstreckt, nach Nord-Osten in die Walliserendemie übergeht, sich ins Rhonetal erstreckt und nach Westen mit Zentrum;

II. in der Puy-de-Dôme Verbindung aufnimmt, die sich wieder hinüber in den Westen, in die Dordogne erstreckt, nach Süden sich in Cantal-Lozère und Aveyron ausläuft, aber auch nur schwache Belastung aufweist;

III. in den Hautes-Pyrénées, Haute-Garonne und Ariège.

Vom Savoyerzentrum streicht dann eine immer leichter werdende Endemie durch den Jura in die Vogesen, Meurthe und Moselle hinunter, um über Meuse, Ardennes und Aisne, Oise gegen das Becken von Paris umzubiegen und immer schwächer werdend, ganz sporadisch auszulaufen. Hier scheint auch kein Kretinismus vorhanden zu sein, während er in den drei Zentren zum Teil ganz deutlich ausgesprochen ist (speziell I. und III.).

In diesen drei Zentren aber erreicht die Endemie insgesamt lange nicht den Umfang wie in der Schweiz und Steyermark, indem bei den Rekrutenuntersuchungen in Savoyen die Ausmusterung bei Mayet 2—4,5%, bei Mayet noch 9—13% betrug, in den Pyrenäen 0,5—1% bezw. 2—6%. An einzelnen Orten natürlich kann sich die Zahl noch wesentlich erhöhen. So betrug 1873 die Endemie in Savoyen 13,37% und hatte von 1816 weg ständig eine Zunahme aufgewiesen, die sich bis zur Verdoppelung auswuchs, um aber auf ein Fünftel in den Jahren 1887/96 abzufallen.

In der Maurienne drückte sich am deutlichsten der mehr minder spontane Rückgang des Kretinismus aus, der im Laufe von 20 Jahren von der Untersuchung 1847 durch Billiet bis 1867 ganz erheblich zurückgegangen war, ähnlich in der Tarantaise. Die ähn-

lich dem Schweizer Jura dort ausgeprägte kleine Endemie überschreitet nur selten 5%, die in Lons le Saumier, Arbois, Poligny und Salins regelmässig an ganz circumscripten Stellen auftreten.

Auch diese Endemien weisen schwankende Zahlen im Aufsteigen bis zu 10% auf, dem ein Schwinden auf ganz wenige Prozent folgen kann; dann aber wieder eine Zunahme gegen Ende des letzten Jahrhunderts aufweisen.

Die Endemie, die vom Rheintal hinüber gegen Strassburg streicht, scheint dort nach R h e i n neuerdings eine Zunahme aufzuweisen.

Die Endemie in den Pyrenäen zeigt durchaus einen erheblichen Rückgang, der konstant geblieben ist und nicht von Rückschlägen durchkreuzt war.

Zusammenfassend kann für Frankreich gesagt werden, dass im allgemeinen die Endemie niemals eine so starke war, wie in andern Kropfländern und niemals deren grosse Verbreitung in der Bevölkerung erreichte, sondern stets zurückblieb und dass durchaus ein mehr minder erheblicher Rückgang eingetreten ist und nur ganz vereinzelt im Elsass von einer Zunahme gesprochen werden kann.

Von diesen ausserordentlich scharf umrissenen, vorwiegend mit Kretinismus verbundenen Kropfherden müssen nun diejenigen Zentren in Europa abgetrennt werden, die einen andern Charakter aufweisen. Es sind die sogenannten Kropfherde Englands, Hollands und Skandinaviens, zu denen auch die norddeutschen, nördlich der Mainlinie gelegenen, wohl auch der schlesisch-sächsische Herd zu rechnen sind.

Der Holländerkropf weist vorwiegend diffuse Formen auf und neigt stark zur Basedowifizierung und kann in einzelnen Gegenden und Orten, wie Utrecht, Breda etc. bis zu 60—70% der Schuljugend ansteigen. Die Zahl der Kröpfe bei den Rekruten kann 10% wenn auch ganz selten erreichen.

Die Endemie, die zu Beginn dieses Jahrhunderts aufzutreten begann, ist am stärksten in der Provinz Gelderland und in Utrecht-Stadt aufgetreten, während das Land schwächer behaftet ist. Südholland ist ebenfalls schwach behaftet, Overissel und Nordbrabant nehmen eine Mittelstellung ein, während Nordholland fast frei erscheint. Dem holländischen Kropf fehlt zweifellos das Endemiezeichen des Kretinismus, dann weiter erscheint auffällig, wie unmittelbar aneinandergrenzende Orte und Gegenden sich sehr, sehr wechselnd verhalten. Er kann daher nicht als endemisch bezeichnet werden.

Recht interessante Verhältnisse ergeben sich für England. Campell fand die höchsten Zahlen für den Südwesten von England, dann das Severntal hinauf gegen Hereford, Worcester. Aehnlich fand sich der alte Herd in Mittelengland, von Oxford bis Derby. In diesen Gegenden variiert die Zahl von 8,5—12,5%. Northumberland, Südostengland und Ostengland sind am schwächsten betroffen. Diese Zahlen betreffen den Schulkropf und müssen als sehr nieder bezeichnet werden. Bei den Rekruten macht die Zahl der Kropfigen nur 8‰!

Dazu tritt, dass England von Basedowkröpfen, die im Westen des Landes zu finden sind, sehr stark betroffen ist; eine scharfe Scheidung kann hier nicht vorgenommen werden. Dem Charakter nach stehen die Kolloidkröpfe stark im Vordergrund, Adenome sind nur ganz wenig vorhanden.

Jedenfalls ist die Endemie qualitativ (Kretinismus ist unbekannt) und quantitativ so schwach, dass die englische Endemie, wie die holländische, mit keinem der übrigen Herde auf dem Festlande in Beziehung gebracht werden kann. Kleinere Variationen scheinen ebenfalls stattgefunden zu haben.

In Schweden wurden wie in England kleine Herde von Kröpfen in Dalecarlien (Hallien, Rosander) gemeldet, die bei den Rekruten bis auf 19% ansteigen konnten. Von Hesselgren wurde das Auftreten einer Endemie und deren Schwinden beschrieben.

Johannesen hat in Totenswiken, Dedechen, in Modum eine richtige Kropfendemie festgestellt; bei letzterer fanden sich vereinzelt Kretine vor.

Für Russland sind speziell in Ural, im Gebiet von Perm, dann gegen Asien hinunter, in Irkutsk, im Tale der Lena, im Baickalgebiet und am Ladogasee Herde angegeben worden. Weitere Forschungen wären dort erwünscht, weil man jetzt den Eindruck einer gewissen Endemie deutlich erhält.

Weitere vereinzelte Kropfherde wurden aus Asien und Afrika berichtet. Aus Sumatra berichtet Pfister von einer wenn auch geringen Kropfverbreitung, die allerdings ausschliesslich einen ganz bestimmten Stamm ergriff. In China sind einzelne Herde in den Gebirgen beobachtet worden, in Osttibet, in Nordchina, auch an den Hängen des Himalaya, in Kaschmir, Tibet, Ladak und Pendschab, im Hochplateau von Bengalen, Nepal, Madras und Bombay.

Mit Ausnahme der Angaben über die Verbreitung in Gilgit und Chitral durch Mac Carrison fehlen genauere, speziell zahlenmässige Mitteilungen, dann auch solche über den Kretinismus; vereinzelte Herde finden sich in Kleinasien, neuerdings auch in Palästina.

Ganz ähnlich verhält es sich für Afrika, für das Herde in Sierra Leone beschrieben worden sind. Genauere Angaben werden für das Riffgebiet, Algerien und Marocco durch Répin gemacht. Vereinzelte Herde dürften sich im Süden, in Senegambien, im oberen Nigergebiet finden.

Ein spezielles Interesse beanspruchen die erst im Laufe des letzten Jahrhunderts aufgetretenen Kropfendemien in Nordamerika, auch in Australien und Neu-Seeland.

Dabei muss die Frage an allererster Stelle erwogen werden, ob der amerikanische Kropf mit dem endemischen Kropf, wie wir ihn für die Zentren der alten Welt beschrieben haben, überhaupt zu identifizieren ist. Durch die intensive Mischung verschiedenster Rassen und Völker in Amerika ist dort ein Produkt entstanden, das in konstitutioneller Hinsicht sicherlich nicht mit den europäischen Verhältnissen verglichen werden kann. Zudem ist für ganz Amerika nirgends Kretinismus beschrieben worden.

Hierbei sind nun die amerikanischen Statistiken sehr summarisch für ganze Staaten zusammengefasst und gehen leider nicht auf Detailstudien ein, sodass alle Schlüsse hier mit Vorsicht gezogen werden müssen. Sicher ist, dass die Ureinwohner Amerikas, die Indianer, schon an Kropf erkrankt waren, dass also mit lokalendemischen Einflüssen gerechnet werden kann. Dazu sind die Zahlen so ausserordentlich niedrig, die bei der Rekrutierungsstatistik im Kriege erhoben wurden, dass man kaum von einer Volksseuche sprechen kann.

Am höchsten stehen mit etwas über 2% die Nordweststaaten Idaho, Oregon, Washington, Montana da, damit dokumentierend, dass auch hier die ausgesprochenen gebirgigen Teile des Landes am stärksten betroffen werden; denen schliessen sich unmittelbar Utah und Wyoming mit 1,5% an.

Diese Zahlen sind sehr niedrig und schliessen sich somit den Zahlen, die wir in Holland, in den schwächsten Belastungen von England sehen, an. Es kann hier kaum mehr von einer wahren Endemie gesprochen werden.

Anschliessend scheint ein Herd an den Nordostseen, in Wisconsin-Michigan, wie Norddakota und Minnesota vorhanden zu sein, der noch nicht in Prozent ausgedrückt ist.

Was nun an Staaten folgt, zeigt nur noch ½% Belastung, sodass wohl die Frage erhoben werden muss, ob sich hier nicht nur sporadische Einflüsse geltend machen.

Wenn bei 2,500,000 untersuchten Rekruten nur 11,971 (also rund 0,5%) einfache Kröpfe gefunden wurden, so ist die Erwägung

wohl gestattet, ob es sich nicht nur um ein rein sporadisches Auftreten handelt, wobei wohl zugegeben werden muss, dass da und dort einzelne stärker oder stark belastete Herde vorkommen können, speziell im Staate Washington.

Jedenfalls kann quantitativ dieser amerikanische Kropf mit unserem endemischen europäischen nicht verglichen werden.

Zu diesen einfachen Kröpfen treten 8647 thyreotoxische, also 3 einfache zu 2 thyreotoxischen, also Hyperthyroiden, dadurch ist bewiesen, dass auch qualitativ der amerikanische Kropf mit dem europäischen Endemiekropf nicht auf dieselbe Stufe zu stellen ist. Aus dieser Tatsache ergeben sich im Vergleiche die Konsequenzen aetiologischer und prophylaktischer Natur von selbst.

Die Angaben über Kropf in den südamerikanischen Staaten sind so lückenhaft und zum Teil veraltet, dass es sich erübrigt, näher darauf einzutreten.

Die Chagaskrankheit, eine rein tropische Infektionskrankheit kann kaum mehr mit dem endemischen Kropfe in gleiche Parallele gesetzt werden.

Neu Seeland wurde 1810/84 von englischen Autoren als kropffrei bezeichnet. Nach einer neueren, nur die Schuljugend betreffenden Statistik wurden 61% vergrösserte Schilddrüsen gefunden, wovon über ⅓ (29%) beginnend, ⅓ (26%) klein, 5% mittel, 1% stark bezeichnet wurden, wobei allerdings eine bestimmte Lokalisation nur teilweise nicht festgestellt werden konnte, dort wo eine Beziehung zum Boden mit seinen Faltungen nicht unverkennbar ist.

Es gilt hier gerade einige Bemerkungen bezüglich des Schulkropfes anzuschliessen.

Der Schulkropf kann nur sehr bedingt als Ausdruck der Stärke der ausgesprochenen Kropfendemie angesprochen werden. Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, dass die Schwellung der Schülerschilddrüse, die zum Teil wohl hauptsächlich im Pubertätsalter auftritt, spontan eine deutliche Rückbildung erfährt und dass die Rekrutenuntersuchungen ein viel besseres Bild von der Stärke der Endemie einer bestimmten Gegend geben als die Schüleruntersuchungen, — auch ein Punkt, dem in der Beurteilung der therapeutischen Erfolge viel zu wenig Beachtung geschenkt wird.

In Neu Seeland zeigt sich, dass der Kropf unter den Rekruten 20mal seltener vorkommt, als bei den Schüleruntersuchungen. Der Staat New-York wies 0,1% Rekrutenkröpfe und 20% Schülerkröpfe auf. In Holland zeigte der Schulkropf ebenfalls 6—10mal höhere Zahlen als der Rekrutenkropf. In England ist der Rekruten-

kropf 20—30mal seltener als der Schulkropf. In Steyermark liegen die Verhältnisse zwischen dem Rekrutenkropf und dem Schulkropf bei 1 : 2—5, also weniger deutlich ausgesprochen. Aehnlich ist das Verhältnis in Bayern zu bezeichnen. Für den Taunuskropf ergibt sich das Verhältnis 1 : 5—10. Im Veltlin stellt sich wieder nur ein Verhältnis von 1 Rekrutenkropf zu 2 – 5 Schulkröpfen auf.

In der Schweiz ergibt sich im Kanton St. Gallen ein Verhältnis von 1 : 3—6, für den Berner Jura nach den Zahlen von Jomini von 1 : 5—10, zum Teil noch höhere Zahlen. Aehnliches kann aus der Kocher'schen Schulkropfstatistik nachgewiesen werden.

Es ergibt sich also rein gesetzmässig, dass der Schulkropf ohne irgendwelche äussere Beeinflussung zu 90 bis 95% seines Bestandes zum Schwinden kommen kann und dass in diesem Falle wohl von einer bekannten physiologischen Schwellung der Schilddrüse gesprochen werden darf. Wohl zeigt sich, dass in endemisch verseuchten Ländern diese Verhältniszahl wesentlich geringer ist als in den übrigen Kropfländern.

Aber diese periodische Schwankung muss mehr als bis anhin Beachtung finden. Wesentlich ist dabei aber auch, dass in Gegenden, wo die Erwachsenen fast kropffrei sind, wie im Berner Jura, im Taunus, in Neu Seeland, diese Jugendschwellung auch vorkommt. Hierher ist wohl auch der Ostsee-, der Danziger- und der Brandenburger-Kropf zu rechnen.

Ueberblicken wir unere Ausführungen, so zeigt sich, dass die quantitative Stärke der Kropfendemie sowohl zeitlicher als örtlicher Natur einer ausgesprochenen Variation unterworfen ist.

Es ist dies nichts Neues in der epidemiologischen Geschichte, wenn wir an Typhus, Cholera, Grippe, Luës etc. denken, sie kommt aber auch bei mehr konstitutionellen Krankheiten wie Chlorose, Anaemien vor, wie wiederum neuerdings hervorgehoben wird.

Sie zeigt auch örtlich weitgehende Differenzen. Endemie und Endemie ist nicht dasselbe. Wir können noch nicht einmal sicher sagen, wo die Endemie beginnt, wie sie aufhört. Es zeigt sich nur, dass gewisse Gegenden von der Krankheit bevorzugt und andere, was auffallend ist, vollständig verschont bleiben und zwar wie gebunden an gewisse orographische, geologische Eigenschaften. Nur innerhalb der belasteten Gegend können Wanderungen stattfinden. Wie sind diese Verhältnisse zu erklären? Da dürfen wir ruhig sagen, dass keiner der heutigen Erklärungsversuche vollständig genügt. Wir stehen hierbei vor einem sicher ganz komplizierten biologischen Vorgange, in den noch unerkannte Momente hineinspielen.

Wir dürfen nicht vergessen, dass nach dem heutigen Stande der Kenntnisse der Physiologie der Schilddrüse diese ausserordentlich leicht und rasch auf alle möglichen exogenen und endogenen Reize im Sinne einer strumösen Aenderung des Parenchyms, wie des Kolloids reagiert, sodass die verschiedenartigsten Momente das Symptomenbild der Schilddrüsenvergrösserung hervorrufen können. Welches nun dasjenige ist, das den endemischen Kropf und die endemische Degeneration hervorruft, entzieht sich unserer Kenntnis vorläufig vollkommen. Doch muss nach Klärungsversuchen gesucht werden. Wir sind weit entfernt davon, die von unserem Vater sel. aufgestellte hydrotellurische Theorie in ihrer Ausschliesslichkeit aufrecht zu erhalten. Als Arbeitshypothese hat sie, wie andere Erklärungen, ihre Pflicht getan, sie kann am allerwenigsten in ihrer Kombination aufrecht erhalten werden.

Dagegen kann aber — unbedenklich, welche Ursachen des Kropfes exogener, nicht endogener Natur man anschuldigt — mit Sicherheit gesagt werden, dass wohl in sehr vielen Fällen das Wasser der Träger der Kropfursache sein kann und sein muss, wenn man auch zugeben muss, dass es nicht in allen Fällen zutrifft. Auf der andern Seite kann nicht abgelehnt werden, dass der Kropf als Untergrund bestimmte geologische Gebiete bevorzugt.

Ganz augenfällig tritt dies bei der Juraformation zutage.

Für den französischen Jura, für den Schweizer Jura und für den schwäbischen Jura ergibt sich eine zum Teil vollkommene, zum Teil sehr hohe Immunität gegenüber dem Kropf. Ganz ähnliches kann für die Kreide und Kohle festgestellt werden.

Im Gegensatz hiezu zeigen sich am ausgesprochensten die Gebiete des triasischen Muschelkalk und Buntsandstein vorwiegend behaftet, dann auch die tertiären Bildungen, wobei allerdings die strenge Scheidung zwischen mariner und Süsswasserbildung nicht aufrecht erhalten werden kann.

In einer andern Form zeigen sich Amerika, England, die skandinavischen Staaten im Silur behaftet, aber hier ist die qualitative und quantitative Intensität viel geringer als in den obgenannten Gegenden. Die Erstarrungsrinde weist fast keine Belastung oder nur sehr schwache auf, während die Eruptivgesteine sich nach dem Charakter ihres Herkommens verhalten.

Auffallend in der Verteilung zeigt sich nun, dass die stärksten Endemien doch an die tektonisch komplizierteren Gebirgsgegenden gebunden sind und dort lokal regionäre und zeitliche Varietäten aufweisen. Es muss also ein sehr variables Moment hierbei eine

Rolle spielen. Alle Deutungsversuche in dieser Rolle sind — das muss zugegeben werden — immer lückenhaft geblieben.

Aus diesen Gründen, nach der Unbekannten in der Genese des ganzen Kropfproblems zu fahnden, gewinnt die von Repin erstmals aufgestellte These: «Der Zusammenhang des Kropfes mit radioaktiven Strahlungen» sicherlich wiederum sehr an Bedeutung. Von Pfaundler sind neuerdings die Momente, die für eine Bedeutung der radioaktiven Strahlungen sprechen, übersichlich zusammengestellt worden.

Neuerdings haben für die Krebsfrage Hedwig Th. Wenger und Willibald Melzer ähnliche Ueberlegungen gemacht und auf die Bedeutung geophysischer Strahlungswirkungen hingewiesen.

* * *

Leitsätze:

1. Der endemische Kropf, der einen Teil eines komplexen Krankheitsbildes darstellt, weist eine bestimmte Lokalisation auf gewisse Gegenden auf.
2. Er kann in diesen Gegenden in seiner Qualität zeitliche Variationen aufweisen, die sich in einer Zunahme oder in einer Abnahme geltend machen.
3. Der endemische Kropf kann in den endemisch verseuchten Gegenden in seinem Ausdrucke Wandlungen eingehen.
4. Die Kropfendemien verschiedener Gegenden, vorab verschiedener Länder, können ihrem Charakter nach sehr häufig nicht miteinander verglichen werden. Es zeigen sich grosse Unterschiede, sowohl im qualitativen, wie auch im quantitativen Auftreten des Kropfes, der auch im histologischen Bilde grosse Differenzen aufweist.
5. Die Kropfursache, wie auch die das Auftreten des Kropfes begünstigenden Bedingungen können sehr verschiedenartiger Natur sein. Eine vollkommen einheitliche Genese ist abzulehnen.

* * *

Conclusions:

1. Endemic goitre is part of a complexe pathological manifestation characterized by a distinct geographical distribution.
2. In the countries where it prevails it can present temporary variations of different intensity in the sense of increase or diminution.
3. In the countries where endemic goitre prevails the goitre can vary in its character.

4. Endemic goitre of different countries cannot be compared one with the other, the difference being both quantitative and qualitative. The histological structure is also of pronounced variety.
5. The etiological factor of goitre and the conditions which favour its prevalence are of a varied nature. One cannot admit a uniform etiological factor.

* * *

Thèses :

1° Le goitre endémique, qui constitue une des manifestations d'un complexe pathologique présente une localisation géographique déterminée.

2° Dans les contrées où elle règne, l'endémie peut présenter des variations temporaires d'une intensité variable, dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution.

3° Dans les contrées à endémie goitreuse, le goitre peut présenter des variations dans ses caractères.

4° Souvent les endémies de diverses régions, et surtout de divers pays ne peuvent pas être comparées entre elles quant à leurs caractères. Elles présentent de grandes différences à la fois qualitatives; le tableau histologique du goitre présente aussi des variations prononcées.

5° Le facteur étiologique du goitre et les conditions qui favorisent son apparition peuvent être de nature très différente. On ne peut pas admettre une étiologie unique.

* * *

Riassunto:

1° Il gozzo endemico, manifestazione di un insieme patologico, ha una localizzazione geografica determinata.

2° Nelle zone dove l'endemia domina, essa può presentare variazioni temporanee di intensità variabile, sia nel senso di un aumento che d'una diminuzione.

3° Nelle zone a endemia gozzigena, il gozzo può variare nei suoi caratteri.

4° Spesso le endemie delle varie zone o specialmente di diversi paesi, non possono essere fra loro comparate per rapporto ai loro caratteri. Esse presentano grandi differenze qualitative e quantitative ; l'aspetto istologico del gozzo presenta pure variazioni manifeste.

5° Il fattore eziologico del gozzo e le condizioni che ne favoriscon lo sviluppo posson essere di natura molto diversa. Non si può ammettere un'eziologia esclusiva.

Recherches bactériologiques et parasitologiques
sur l'étiologie du goitre endémique et résultats expérimentaux.

Communication préliminaire par Mr. le Dr. André Crotti
chief of staff of White Cross Hospital, Columbus, Ohio, U. S. A.

Messieurs,

Le temps qui m'a été octroyé pour ma discussion étant très limité, je ne m'arrêterai pas à discuter avec vous les raisons pour lesquelles j'ai toujours été et reste encore convaincu que la cause du goitre endémique est d'origine infectieuse, voire même parasitaire. Les arguments avancés aujourd'hui dans le rapport de mon illustre professeur et maître Mr. Galli-Valerio me paraissent très éloquents. Je n'y reviendrai donc pas. J'y ajouterai tout de même un argument de plus.

S'il est vrai que le goitre est dû à un effort de la thyroïde tendant à augmenter sa surface sécrétante et absorbante (de là son augmentation de volume), de façon à obtenir la quantité d'iode nécessaire à son métabolisme physiologique, quantité qui, dans le cas qui nous occupe, est insuffisante vu la pauvreté de la teneur en iode des milieux ambiants, dans ce cas là les milliers de goitreux opérés tous les ans pour goitres de toute espèce devraient tous récidiver sans exception, puisque leur surface sécrétante est soudainement réduite par l'acte chirurgical à un tout petit minimum de tissu glandulaire. Nous devrions alors observer une insuffisance aigüe d'iode qui devrait se traduire tout de suite par un retour de l'hyperplasie thyroïdienne plus grande que jamais, ce qui n'est point le cas, du moins dans la très grosse majorité des cas. Et pourtant les milieux ambiants dans lesquels ces goitreux continuent à vivre sont les mêmes!

Mes recherches commencées en 1910 ont porté sur quelques milliers de spécimens enlevés par moi-même à la salle d'opération, et transportés avec toutes les précautions aseptiques à mon laboratoire. L'étude du matériel frais fut faite à la chambre noire. Grossissement × 1000.

Avant de commencer l'étude de ces résultats, je tiens à remercier publiquement Mrs. F. W. Whitmann, mon assistant de laboratoire qui travaille avec moi depuis cinq ans et dont la persévérance, l'enthousiasme et l'intelligence m'ont facilité le travail grandement.

Je discuterai avec vous les résultats provenant de l'étude:

1. de matériel frais;
2. d'eaux provenant de foyers endémiques;
3. études expérimentales.

Dans le matérial frais, nous trouvons:

1. une grégarine;
2. un spirille;
3. un flagellé;
4. un fungus.

Grégarine. Ce qui frappe d'abord, c'est la présence d'un tout petit corps, rond ou ovale, entouré d'un halo de lumière, se mouvant avec grande rapidité un peu dans toutes les directions. Il est de couleur brun-jaune; d'autres fois il est blanc-bleuâtre. Il mesure à peu près un micron. Il est formé d'une masse brillante quoique opaque. Il ne contient pas de noyau.

Si l'on continue à observer, ce petit corps subit des transformations. Il augmente en volume, s'entoure d'une membrane cytoplasmique et, pour la première fois, l'on se rend compte que ce halo de lumière n'était que du cytoplasme tout à fait transparent. Ce cytoplasme peut être ou bien uniforme ou bien granuleux. Le petit corps in toto peut être de coloration vieux jaune-doré ou blanc-bleuâtre. Cette coloration va persister à travers tout le cycle de développement.

Ces petits corps cellulaires sont des gamètes comme on va le voir par la description suivante.

Le développement se fait de deux façons: ou bien selon le type asexué ou schyzogonie, ou bien suivant le type sexué ou sporogonie.

Type asexué. Si l'on observe un de ces gamètes d'une façon continue, l'on remarque qu'il assume bientôt la forme d'un ovum typique. La membrane d'enveloppe est fortement granuleuse, le cytoplasme plus ou moins granuleux, le noyau très refrigent. Cet ovum est encore très mobile et pourtant l'on ne voit pas de moyen de locomotion comme flagellum etc.

Peu à peu cet ovum subit des transformations très profondes. La forme d'abord s'agrandit et s'allonge. Le cytoplasme est devenu de plus en plus finement granuleux. Entre le cytoplasme et la membrane cytoplasmique apparait un espace clair qui va s'agrandissant et qui bientôt va être divisé lui-même en deux par une fine bande granuleuse de même nature que le reste du cytoplasme. Le résultat est que nous aurons donc à faire à deux espaces clairs,

l'un interne, l'autre externe. Le noyau a subit une subdivision très fine et n'est plus visible.

Plus tard, le tout s'est allongé considérablement: la partie antérieure s'est élargie, la partie postérieure s'est amincie et effilée. La membrane granuleuse est accentuée, l'espace clair interne s'est affaissé et rapetissé, l'espace clair externe au contraire s'est agrandi considérablement. A la partie postérieure, pour la première fois, apparait un petit canal ou micropyle répondant probablement à des besoins sexuels.

Finalement nous nous trouvons en face d'un parasite adulte ayant la forme d'un vase grec plutôt allongé et élancé, et mesurant à peu près 10 microns. La partie antérieure s'est façonnée en une espèce de rostrum que l'on pourrait appeler l'épimérite; la partie postérieure, qui constitue la plus grosse part du parasite, est devenue le deutomérite. Apparemment il n'existe pas de protomérite tout comme dans les Doliocystides. L'espace clair interne a disparu et la membrane granuleuse devenue une membrane à tout petits noyaux est devenue la membrane limitante. L'espace clair externe est éliminé comme corps résiduel. Le micropyle subsiste. Le cytoplasma contient les mérozoïtes que l'on peut surprendre en transit soit dans le micropyle, soit à la partie antérieure dans un tout petit canal situé entre l'épimérite et le deutomerite. Une fois libérés, ces mérozoïtes recommencent une fois de plus la reproduction asexuée et ainsi de suite.

Réproduction sexuée. Deux mérozoïtes fusionnent ensemble d'après le type isogamie. Lequel des deux mérozoïtes va être le microgamétocyte et lequel va être le macrogamétocyte? On ne peut le dire.

Bientôt le noyau se divise en deux, et les deux noyaux ainsi formés se subdivisent à leur tour en deux; le cytoplasme en fait de même de sorte que l'on se trouve en présence de quatre segments ou sporoblastes bien définis, possédant chacun leur membrane propre mais entourés les quatre par une membrane commune. Une division transversale se produit bientôt qui sépare les sporoblastes en unités de deux entourés par une membrane commune. Chacun de ces sporoblastes se subdivise à son tour pour former quatre éléments distincts mais tous entourés par une membrane commune. Le cytoplasme de chaque sporoblaste est granuleux et contient un noyau. Le tout forme une unité que nous appellerons tétrasporocyste.

Peu à peu le tétrasporocyste s'agrandit en longueur et en largeur. Un espace clair apparait entre la membrane commune du

tétrasporocyste et la membrane propre de chaque sporocyste et plus tard cet espace clair s'allonge et s'agrandit à la partie postérieure du tétrasporocyste, donnant ainsi à tout l'ensemble la forme allongée d'une raquette de tennis. Cet espace clair, qui contient évidemment les éléments nutritifs, sera éliminé plus tard sous la forme de corps résiduel.

Les sporocystes qui tout d'abord ne se trahissaient que par des segmentations souvent à peine visibles du tétrasporocyste, deviennent de plus en plus distincts et assument une forme polygonale ayant cinq à six côtés. Au centre de chaque sporocyste apparait une vacuole reliée à l'extérieur par un petit canal dans lequel on trouve en transit les mêmes petits éléments, brillants, mobiles que nous avons vu au début. Ce sont des sporozoïtes.

Si ce tétrasporocyste se désagrége prématurément, il n'est pas si rare de trouver ces polygones isolés dans le champ microscopique. Ils correspondent fort probablement aux « formes polygonales » trouvées par Merk et dont la vraie signification lui avait échappé. Pour moi, ils constituent des sporocystes en voie de désintégration sans aucune fonction ultime.

A la partie postérieure du tétrasporocyste on trouve quelques fois une capsule très oblongue contenant quatre petits noyaux régulièrement placés en ligne. Sont-ce des sporozoïtes encore entourés de leur corps résiduel, ou est-ce déjà un procès de reproduction? Je ne saurais le dire.

Le tétrasporocyste continue son développement et depuis ce moment les processus sont à peu près les mêmes que ceux que nous avons étudiés dans le type de reproduction asexuée, et dont le résultat final est le parasite adulte décrit plus haut.

Ce parasite est filtrable, très résistant aux acides, aux alcalis, au froid et à la chaleur. La méthode de Giemsa donne de très bons résultats au point de vue coloration. Le meilleur milieu de culture a été celui formé de bile stérile et glycérine. Quelques fois il a été possible de voir le parasite dans des coupes de goitre fixées à la formaline et colorées à l'hématoxyline-éosine.

Certaines caractéristiques et surtout le fait que la reproduction se fait par schyzogonie et sporogonie pourraient faire penser que ce parasite appartient à la classe des Coccidies. Mais d'autre part, si l'on se rapelle sa forme, la présence d'un épimérite et d'un deutomérite, l'élasticité de sa membrane d'enveloppe, ses mouvements amiboïdes et surtout le fait que la sporogonie se fait selon le type isogonie, on s'arrête à l'idée que l'on a affaire avec une grégarine appartenant probablement à l'ordre des Eugré-

garinidies. La grégarine qui ressemble le plus à notre parasite c'est la Gregarina Blattarum.

2° Spirille. Plus ou moins constamment associé avec la grégarine on trouve un spirochète qui, étant donné sa morphologie semblerait appartenir au genre spirille. C'est en 1910 que je l'observai pour la première fois.

Son axe est droit et plutôt rigide; sa membrane d'enveloppe est épaisse et très refringente; le cytoplasme est épais, uniforme et aussi très refringent. Pas de granulations, pas de noyaux, pas de divisions ou segmentations, pas de filament axial, pas de membrane ondulatoire, pas de flagella.

Ces spirilles varient de 4—10 microns de long; les formes les plus petites se trouvent en cultures. Leurs spirales qui varient en nombre sont parfaitement régulières. Leurs extrémités se terminent en pointes si fines que l'on a souvent de la peine à les suivre.

La plupart du temps ces spirilles n'ont pas de mouvement qui leur est propre; en revanche on voit sans aucun doute qu'ils se meuvent, quoique de façon lente; ils progressent alors en tournant sur leur axe longitudinal. La thyroxine active d'une façon considérable leurs mouvements.

Différent en cela de la plupart des spirochetes qui se reproduisent par division transverse, ce spirille, pour se reproduire, suit le type de division longitudinale.

Il semble qu'il n'y ait pas de doute qu'il multiplie dans certains milieux de culture, comme par exemple le bouillon formé de sérum sanguin et bile.

Ce spirille, comme la grégarine décrite plus haut, est très résistant au froid, au chaud, aux acides etc. De plus, il est filtrable.

En quelques cas, le spirille a pu être observé au microscope comme s'il se trouvait dans l'intérieur de la grégarine. Avions-nous affaire à une superposition accidentelle ou à une vraie symbiose, je ne saurais le dire.

Ce spirille n'a rien de commun avec le tréponema pallidum, ni avec le tréponema anserinum.

En mai 1926, Noguchi publia la description d'un spirille qui ressemble beaucoup à celui décrit plus haut. Il ne le considéra pas comme un organisme vivant, mais bien comme un flagellum ayant appartenu à certaines microbes, et détaché artificiellement par les conditions culturelles.

Dans mes recherches, ce spirille se trouve d'abord dans le matérial frais et secondairement seulement en cultures. D'autre

part, comme dit plus haut, il semble qu'il n'y ait pas de doute qu'il se multiplie, ce qui ne pourrait être le cas si c'était seulement un flagellum inerte.

3° Flagellé. A côté de la grégarine, et du spirille, on trouve un flagellé qui mesure dans son état adulte de 5—7 microns. En général, il a une apparence plus ou moins recourbée; son extrémité antérieure est obtuse, son extrémité postérieure s'appointit et se termine par un long flaguellum. Le cytoplasme est plutôt clair et homogène et est entouré par une membrane d'enveloppe ou périplaste bien défini. A l'extrémité antérieure de ce cytoplasme, il y a deux petits noyaux de chromatine; vers le centre il y a une vacuole. Vers la partie postérieure du cytoplasme, il y a un tout petit noyau de chromatine qui représente le Kinétoplaste. Les deux parties constituantes de ce Kinétoplaste, c'est-à-dire le parabasal et le blepharoplaste ne sont pas toujours faciles à voir. Il n'y a pas de doute que l'on ait affaire ici à un Kinétoplaste puisque l'axonème prend son point d'origine dans le Kinétoplaste même, passe dans la partie convexe du cytoplasme se dirigeant en arrière vers la partie postérieure de l'organisme pour se terminer dans le flagellum.

Le flagellum est à peu près deux tiers la longueur du flagellé, mince, très mobile et souvent spiralé; il ne possède pas de filament axial.

La présence d'une membrane ondulatoire, quoique probable, n'a pu être établie d'une façon certaine.

La motilite de ce flagellé est très prononcée. Méthode de reproduction. Ce flagellé se reproduit de deux façons:

1° par schyzogonie;
2° fission longitudinale.

Schyzogonie. Un flagellé aborde un corpuscule sanguin ou un leucocyte à peu près à angle droit par sa point flagellaire, puis peu à peu tout le flagellé s'incline vers le corps cellulaire jusqu'à ce que les deux éléments arrivent à être en contact intime sur toute la longueur du flagellé. Puis une fusion s'établit entre les deux, le flagellé pénétrant et disparaissant dans le corps de son hôte. Le protoplasme de l'hôte devient fortement granuleux, et finalement il se développe dans son intérieur une masse de petits flagellés, très mobiles, plus ou moins disposés concentriquement, en forme de rosette, attachés par leur pointe flagellaire à la masse centrale trophique, qui, après libération des flagellés deviendra la masse résiduelle. Finalement la rosette subit un

processus de désintégration, les flagellés sont libérés, chacun d'eux se développant en flagellé adulte.

Division longitudinale. Le cytoclasme d'un flagellé adulte devient opaque, les deux noyaux antérieurs se séparant on voit une division longitudinale qui divise en deux tout le corps du cytoplasme, de sorte que l'on obtient deux éléments distincts, l'un retenant le flagellum qui ne se divise pas, et l'autre sans flagellum. Bientôt après le flagellum tombe de lui-même et devient un corps inerte que l'on voit souvent flotter sans but dans le champ microscopique.

Ceci étant fait, on obtient conséquemment deux éléments qui deviennent de plus en plus sphériques, contenant chacun un noyau et un kinétoplaste qui, lui aussi, s'est divisé en deux au moment de la division longitudinale. Ces deux éléments correspondent à ce qu'on appelle les « éléments de Leishman».

Ces éléments se subdivisent en deux, y compris le noyau et le kinétoplaste, et les produits de cette division sont destinés à devenir flagellés adultes. En effet, de sphériques qu'ils étaient, ils s'allongent, un côté s'appointit, puis un flagellum apparait et finalement le flagellé adulte est formé.

Fungus. Un quatrième élément s'est présenté d'une façon plus ou moins constante dans nos études microscopiques. C'est un fungus.

On trouve d'abord une cellule arrondie ou ovale possédant une épaisse membrane d'enveloppe très fortement granuleuse et dont le protoplasme opaque contient de très nombreuses granulations. La plupart du temps il n'y a pas de vrai noyau visible. Cette cellule mesure environ 4—5 microns; elle est dépourvue de motilité, les seuls mouvements que l'on y découvre sont d'un caractère amiboïde.

Si l'on garde cette cellule sous le microscope pendant quelques heures, l'on voit qu'à un certain endroit de cette cellule il se produit un petit renflement dans la membrane d'enveloppe, renflement qui va proliférer rapidement en longueur et prendre bientôt des proportions considérables. Très souvent, cette prolifération se dichotomise en branches de premier et même de second ordre. La membrane d'enveloppe et le protoplasme de toutes ces dichotomies conservent les mêmes caractères que ceux observés dans la cellule primordiale.

Plus tard, l'intérieur de ces dichotomies, aussi bien que celui de la branche primaire, se différencie et, chose tout à fait bizarre, l'on se trouve en présence d'un tétrasporocyste bien semblable à celui décrit à propos de la grégarine, si bien que l'on se demande

si ce fungus ne serait pas, par hasard, l'hôte intermédiaire de cette grégarine.

L'étude de ce fungus n'a pas été poussée assez loin pour pouvoir le classifier.

Résultats du traitement iodé. Dans un goitre non traité avec de l'iode, il est ordinairement facile de démontrer la présence de ces quatre micro-organismes. D'autre part, plus le traitement a été prolongé et intense, plus la difficulté est grande de les retrouver.

De plus, par le traitement iodique, les cholestérases diminuent d'une façon considérable.

Examen d'eaux goitrigènes. Il est bien entendu qu'il serait puéril de conclure que, parce qu'il y a dans le goitre endémique une grégarine, un spirille, un flagellé et un fungus, ces éléments doivent être regardés comme étant la cause du goitre. Ce serait trop simple.

Alors je me suis dit que, s'il est vrai que l'infection qui produit le goitre, se fait par le moyen des eaux potables, je devrais sans aucun doute pouvoir retrouver ces mêmes micro-organismes dans les eaux goitrigènes. Je me suis donc livré à une étude systématique d'eaux venant de certains foyers endémiques dans les Etats-Unis. Les mêmes moyens d'études employés pour le goitre ont été appliqués à cette étude des eaux goitrigènes, c'est-à-dire étude directe à la chambre noire, cultures, colorations.

Les résultats ont été remarquables. Comme le prouvent les nombreux clichés photographiques, il n'y a pas l'ombre d'un doute que ces eaux goitrigènes contiennent les mêmes micro-organismes que ceux trouvés dans le goitre, c'est-à-dire la grégarine, le spirille, le flagellé et le fungus, possédant tous les mêmes caractères que ceux décrits pour le goitre.

S'agit-il d'une simple coïncidence, ou bien s'agit-il réellement d'une relation de cause à effet?

Etudes expérimentales. S'il s'agit vraiment d'une relation de cause à effet, on devrait pouvoir plus que probablement reproduire expérimentalement le goitre chez des animaux.

C'est ce que j'ai essayé de faire, comme le fait voir la table ci-jointe.

Alimentation Spirille			Inj. Carotide Spirille			Inj. intravineuse Gregarine			Inj. intramusculaire Gregarine		
No.	*Neg.*	*Posit.*	*No.*	*Neg.*	*Posit.*	*No.*	*Neg.*	*Posit.*	*No.*	*Neg.*	*Posit.*
4	4		2	2		2		2	6	1	5

Total chiens = 14 négatifs = 7
positifs = 7

50 % positifs.

1° Les animaux employés étaient des chiens.

2° Les cultures employées n'étaient pas pures. Il a été impossible jusqu'à présent d'obtenir des cultures absolument pures. Elles contenaient toutes quelques-uns des éléments décrits.

3° Dans les cas positifs, le goitre est devenu très appréciable après 60—90 jours.

Après six mois ou une année, il avait totalement disparu et les animaux sont restés négatifs après 4 ans.

Ceci fait involontairement penser au goitre estival des étrangers.

Conclusions générales.

1° La carence d'iode comme facteur étiologique du goitre est un fait qui est loin d'être prouvé.

2° Il y a dans le goitre endémique, surtout dans les formes nodulaires et kystiques, une grégarine, un spirille, un flagellé et un fungus que l'on retrouve d'une façon à peu près constante.

3° Ces mêmes micro-organismes se retrouvent dans les eaux goitrigènes.

4° Avec ces mêmes éléments, l'on peut reproduire expérimentalement le goitre chez les chiens. Dans notre série de 14 chiens, les résultats positifs furent pour 50%.

5° Je m'empresse de reconnaitre que le nombre d'expériences faites est encore trop petit pour permettre de tirer des conclusions finales.

6° L'inter-relation de ces micro-organismes n'a pas été établie d'une façon définitive. Est-ce que ce sont des organismes indépendants, ou bien vivent-ils en symbiose, ou bien quelques uns d'entr'eux sont-ils des états différents appartenant à un même cycle de vie, tout cela n'est point établi d'une façon certaine. Ce qui semble probable, c'est que le fungus est l'hôte intermédiaire de la grégarine et peut-être la grégarine l'hôte du spirille.

7° D'après les résultats expérimentaux, il semblerait que la grégarine joue un rôle dans la production du goitre.

8° Le traitement iodé diminue d'une façon très manifeste, ou même abolit à peu près complètement la flore du goitre. Ceci donne de quoi réfléchir quand l'on discute la relation de l'iode avec le goitre. En effet, au lieu d'avoir une insuffisance d'iode comme cause de goitre, il devient très vraisemblable que le goitre pourrait bien être d'origine microbienne ou parasitaire. L'iode agirait donc comme un bactéricide. Cette conclusion serait alors en plein accord avec les expériences si intéressantes de Gaylord de Baltimore.

9° Ces résultats encore bien incomplets sont modestement soumis dans l'espoir que des recherches plus autorisées que les miennes viendront prouver leur bien-fondé ou leur non-valeur.

Diskussion zum Referat des Herrn Mc Carrison.

Von Dr. Höpfner, Kassel.

Die Physiologie und Morphologie der gesunden Schilddrüse handelt von einem Einfachen. Der Basedow ist ein Zusammengesetztes, bei welchem drüsen-übergeordnete funktionelle Einflüsse mitgewirkt haben. Ebenso verhält es sich beim »Kropf«. Die Pathologie und Pathophysiologie der kranken Schilddrüse handelt von Zusammengesetztem, das aus dynamisch-chemischen sowie aus morphologisch-plastischen Anteilen besteht. In dem Augenblick, in dem wir eine maximale Korrelation zwischen endokrinem Drüsensystem und erkrankter Schilddrüse einerseits, zwischen den übergeordneten Stoffwechselzentralen des Mittelhirns und seinen Einflüssen auf Trophik und Wachstumsharmonie andererseits anerkennen (F. Kraus, Nobel und Rosenblueht, Biedl, Bircher jr., Siemens, Zondek und Schiff, Pollitzer und Stolz, Werner Schulze, Grafe, Breitner, Tschamler, Oswald u. a.), in demselben Augenblicke erscheinen gesetzmässige Grenzen zwischen Norm und Krankheit, zwischen Typik und Variation der psychophysischen Persönlichkeit wie der Schilddrüse.

Die Arbeiten von Werner Schulze haben gezeigt und bewiesen, dass in der Entwicklungszeit die Beziehungen zwischen

den Gebilden des mittleren und äusseren Keimblattes von endokrinen, und zwar besonders von thyreogenen Einflüssen abhängen, so, dass besonders an den Störungen der Harmonie der Entwicklung jene endokrinen, hauptsächlich die thyreogenen Störungseinflüsse an solchen Wachstumseinheiten sichtbar werden; ähnliche anatomische Gegebenheiten, nämlich besonders die Nagelfalzkapillaren, lassen entsprechend gesetzmässige Störungen ihrer Entwicklungsharmonie erkennen, die durchweg mit Veränderungen der psychophysischen Persönlichkeit einhergehen. Diese letzteren betreffen einmal mehr den grobsomatischen bezw. grobreaktionalen (auch intestinalen) Aufbau, das andere Mal mehr den Intellekt und die Grundzüge der psychischen bezw. nervösen Reaktionsweise und finden sich erfahrungsgemäss am häufigsten und ausgesprochensten in der unmittelbaren Verwandtschaft und Umgebung der thyreogen Schwergeschädigten, wie der Kretins, der Chondrodystrophiker und der Myxödematösen, meist als Infantilismen besonderer Gattung. Hiebei sind, wenn man das Problem rein erfassen will, zunächst die weiteren Erbschäden (durch gleichsinnige oder andere Belastung) auszuschliessen, in der Praxis freilich begegnen sie uns sehr oft und stellen ein weiteres variierendes Element dar, das bei den mehr sporadischen Fällen in Erwägung zu ziehen ist.

Die dominante Bedeutung des Mittelhirns (Basalganglien, Substantia nigra, corp. restiform.) gegenüber und in Beziehung zum endokrinen System nötigt die Forschung, denjenigen Varianten der Stoffwechsel, der Wachtumsharmonie, des Intellektes und der psychisch-nervösen Reaktionsweise Beachtung zu schenken, die uns als naturwissenschaftlich erfassbare Tatsachen entgegentreten (Demonstr.). Von diesen sind die Verhältnisse des Grundumsatzes, der spezifisch-dynamischen Eiweisswirkung, des Intellektes, der Geistes- und Körperproportionen (Gesell, Dearburn), der vegetativnervösen Stigmatisierung (v. Bergmann) am besten bekannt. Neuerdings sind hinzugetreten die systematischen Studien an den Nagelfalzkapillaren und damit einhergehende Veränderungen des Intelleks und der psychisch-nervösen Reaktionen, besonders des Kindesalters.

Es handelt sich um den Nachweis, dass die Kapillaren am menschlichen Nagelfalz eine bestimmte Entwicklung durchmachen, die unter endokrin normalen Verhältnissen in «kropffreien» Gegenden etwa mit dem 6. Lebensmonat beendet ist, also etwa um dieselbe Zeit, in der sowohl die Markscheidenentwicklung wie die Differenzierung der Hirnrindenschichten, aber auch die Harmonie

der somatischen und reaktiven Anlage des Körpers und seiner Stoffwechselleistungen, wie seiner Sinnesanlagen in ein entscheidendes Reifestadium gelangt ist. Ich habe an einem Material von über 6000 Fällen, besonders des Kindesalters, die von Walter Jaensch und Wittneben bearbeiteten Befunde nachgeprüft und konnte sie in allen Punkten bestätigen (Demonstr.).

Es ergab sich, dass kretinismusnahe Schwachsinns- und Neuroseformen bestehen, die u. a. durch ein Stehenbleiben der Kapillarreifung auf einer sehr niederen Stufe gekennzeichnet sind als korrelative Störungen der Hypothyreosereihe. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung liegt in der dominanten Bedeutung der Mittelhirnzentren für Wachstumsharmonie, Körpermorphologie und Stoffwechsel, die auch therapeutisch uns wieder entgegentritt in der durch Drüsen- und Jodverabreichung bewirkten nachträglichen Ausreifung sowohl der Reaktionen, wie der Kapillaren ; neu ist hierbei, dass auch diejenige Reihe kretinismusverwandter Schwachsinns- und Neurosefälle grösstenteils dieser therapeutischen Einwirkung zugänglich ist, die ausschliesslich an der Störung ihrer Kapillarentwicklung zu erkennen sind als zum Kretinismus in maximaler Korrelation stehend. Somit ist durch Walter Jaensch eine neue Reihe von endemischen thyreogenen Schäden entdeckt, die im Sinne dieser Verhandlungen als Aequivalente zu bezeichnen sind. In der Literatur finden sich zahlreiche Ansätze, nach solchen Formenkreisen zu suchen, bei allen denjenigen Autoren, denen eine vorbehaltslose Zustimmung zu den bisherigen «Kropf»-Theorien aus klinischen Gründen unmöglich war, und unter ihnen verdienen zahlreiche schweizerische Autoren genannt zu werden, denen das Vorhandensein von Beziehungen zwischen endemischen Schilddrüsenschäden und ebensolchen körperlichen und Intelligenzminderwertigkeiten aufgefallen war. In diesem Zusammenhange ist erneut hervorzuheben, dass die echte Taubstummheit, die nicht mit kretinischen usw. Sprachentwicklungsstörungen verwechselt werden darf, in ätiologischer Beziehung wie in ihrem endemischen Verhalten keinerlei Korrelation zu der Kretinismusreihe besitzt ; sie weist nach meinem Untersuchungsmaterial keine tiefstehenden Kapillarhemmungen auf.

Die Kapillarbilder lassen umfassende und bindende Rückschlüsse auf thyreogene bzw. pluriglanduläre Differenzierungswirkung zu. Die Entwicklungszeit vom intrauterinen Beginn der Thyreoideafunktion an bis zum etwa 3. Lebensjahr (regionär und erbbiologisch verschieden) wird umfasst. — Das gesetzmässige Nebeneinandergehen von Kapillarhemmung bzw. produktiven

Kapillarkümmerformen mit entsprechenden Intelligenz-, Wachstums- usw. -mängeln bzw. von veränderter vegetativnervöser und funktionstypischer Reaktionsweise kann in dem von W. Jaensch und Wittneben behaupteten Masse bestätigt werden. — Das endemische Vorkommen ist für eine deutsche «Kropfgegend» sichergestellt und entspricht einer starken Aequivalenz mit den engern «Kropfschäden», es ist die morphologisch-biologische Seite der «Kropffrage», der «Kropf» selbst ist nur eine einzelne Aequivalente der Schädigungsreihe. — Eine wie immer beschaffene rein exogene «Kropfnoxe» gibt es nicht. Vielmehr bilden die sowohl mittelhirnbedingten wie schilddrüsenbedingten Reaktionsverschiedenheiten, genügend sicher erkennbar am Kapillarbild, zusammen mit den geologisch-regionären Jodangebotsdifferenzen, individuelle Konvergenzformen, deren Eigenart nur durch eingehende klinische Untersuchung bestimmt werden kann; hiezu ist die Grössenbestimmung der Schilddrüse usw. unzureichend und ungeeignet. Es kommt auf die besonderen Eigentümlichkeiten der Reaktionsbereitschaft und der endokrinen Konstellation an. — Alle Träger der maximalen Kropfäquivalenz sind Behandlungsfälle für grosse Joddosen bezw. auch für Drüsenpräparate; die Verabreichung prophylaktischer Joddosen an diese ist zwecklos und zu widerraten; die Absicht der Schilddrüsenverkleinerung trifft weder die eigentliche Anlage noch die vorhandenen Korrelationen.

Die Lehre von den kapillarstigmatisierten Kropfäquivalenten steht im totalen Zusammenhang mit dem gesicherten Bestande der Klinik und der Erblichkeitslehre.

Ein klinisches Schema dieser neuen Beziehungsreihe weist dem Schilddrüsenverhalten besonders im Kindesalter einen untergeordneten Platz an (Demonstration).

Le rôle de l'infection dans l'étiologie du goitre.

Dr. Fr. M. Messerli, médecin-chef du Service d'Hygiène de Lausanne, privat-docent à l'Université de Lausanne.

Qu'il me soit d'abord permis de féliciter tous les rapporteurs que nous avons entendus et en particulier ceux qui ont traité d'une façon si magistrale la question encore compliquée, parce que non résolue, de l'étiologie et de l'épidémiologie du goitre endémique.

Qu'il me soit aussi permis de relever l'accord général parfait des quatre rapporteurs, aux conclusions desquels je souscris entièrement, ainsi qu'à celles présentées par plusieurs orateurs, par le Dr. Breitner, le Professeur Oswald, etc., considérant que ce que nous appelons goitre n'est qu'un symptôme ou plutôt un syndrome, qui peut être provoqué par des causes multiples.

L'une des plus importantes de ces causes est sans doute l'infection intestinale chronique par des eaux souillées et éventuellement par des aliments infectés.

De nombreux exemples de cette infection par l'eau souillée — le rôle de l'eau comme agent de transmission du goitre est connu depuis l'antiquité — ont encore été donnés ces dernières années; ils ont été rappelés en quelques mots par les distingués rapporteurs sur ce sujet, les Professeurs Bérard, Galli-Valerio, le Dr. Bircher; je ne veux pas y revenir, vous demandant néanmoins l'autorisation de ne citer qu'un seul exemple très typique, que j'ai eu l'occasion d'observer, en 1916, à Gandria[1]), dans le Tessin. Ce village, dont la population entière était alors atteinte de goitre, est entouré de plusieurs villages (Bré, Castagnola, Corona) où l'endémie n'existait pas. Or les habitants du village de Gandria avaient les mêmes habitudes et consommaient exactement la même nourriture que ceux des villages voisins, à l'exception de l'eau d'alimentation. En effet, les gens de Gandria s'alimentaient au moyen de l'eau du lac puisée sur place, directement au bord du rivage, devant le village, à l'endroit même où étaient déversés leurs détritus, matières fécales, etc., tandis que les villages voisins utilisaient de l'eau de source ou de citerne. Il ne semble guère possible aux partisans de la théorie de l'absence de l'iode de l'invoquer dans ce cas.

Il en est de même quant aux observations faites dans divers villages du Valais[2]) qui, quoique voisins et dont les habitants sont alimentés identiquement, présentent une fréquence de goitreux différente; les eaux d'alimentation des villages situés dans le fond des vallées et où la fréquence du goitre est la plus grande, sont presque toujours infectés, soit par les villages situés au dessus, soit par le bétail des pâturages.

Je signalerai également l'hypertrophie de la thyroïde que j'ai provoquée expérimentalement sur moi-même en 1914 en buvant de l'eau d'origine superficielle et infectée d'une région où régnait l'endémie; cette hypertrophie a disparu en me soumettant pendant

[1]) *Revue suisse de Médecine*, Nos. 3 et 4, Tome XVII.
[2]) *Revue suisse d'Hygiène*, 3ème année, 1923.

15 jours à la désinfection intestinale au moyen de salol à la dose de 2 gr. par jour, sans modifier mon alimentation [3]). La diminution ou l'augmentation de la quantité d'iode n'entre par conséquent pas en considération dans ce cas.

Les diverses enquêtes que j'ai eu l'occasion de faire sous la direction de mon maître le Professeur B. Galli-Valerio, sur l'endémie goitreuse, enquêtes qui furent en général complétées par l'inspection sur place des captages des eaux et par l'analyse de celles-ci, m'ont permis de constater que les eaux alimentaires des régions à endémie étaient, en Suisse, presque toujours d'origine superficielle et étaient toujours infectées; sur le plateau suisse, entre autres dans la région de la Broye où règne une forte endémie, la nappe d'eau souterraine servant à l'alimentation des villages se trouve totalement superficielle au-dessus d'une couche de molasse imperméable, qui affleure même par endroits; il n'est pas étonnant que cette eau soit fortement infectée par les habitants, le bétail et les arrosages de purin, comme j'ai pu le vérifier maintes fois, entr'autre à Payerne, déjà en 1913 [4]).

Mais si l'eau infectée peut être une cause de l'endémie goitreuse, ou même seulement une cause d'aggravation du goitre, elle ne peut pas être considérée comme l'unique agent étiologique.

Une série d'observations m'oblige d'insister sur l'importance de la stase intestinale dans l'étiologie du goitre.

Déjà dans un travail publié en 1921 [5]) et dans lequel je faisais ressortir qu'il existe une «constipation thyroïdienne», je concluais:

«La diarrhée (cela avait déjà été constaté par les anciens; A. Trousseau en parle déjà dans ses remarquables cliniques médicales de 1862) [6]) est généralement constante au cours du goitre exophtalmique, affection hyperthyroïdienne; elle peut être provoquée par la médication thyroïdienne.

La constipation est habituelle dans le myxoedème humain et le myxoedème opératoire, dans le crétinisme; elle est fréquente chez les goitreux (c'est un symptôme accompagnant l'hypothyroïdisme); elle est supprimée par le traitement thyroïdien.»

J'avais en effet constaté qu'en interrogeant et en observant des goitreux, on avait l'occasion de noter qu'il s'agissait en général

[3]) *Revue médicale de la Suisse romande*, 20 décembre 1915, XXXVe, No. 12 et Fr. *Messerli, Le goitre endémique, Lausanne*, 1916, p. 178.

[4]) Thèse de doctorat, Lausanne 1913, Zentralblatt für Bactériologie originale, Erste Abteilung, Bd. 75, 1914, p. 211 et Fr. M. *Messerli, Le goitre endémique*, Lausanne 1916, p. 73 et 102.

[5]) *Revue Suisse de médecine*, décembre 1921, Tome XXII.

[6]) p. 612.

de gens à digestion lente et que la constipation était souvent de règle chez eux. Un jeune homme me signala même qu'«il lui semblait que chaque fois qu'il n'allait pas régulièrement à selle son goitre augmentait.»

En procédant au recrutement et à des enquêtes sur place, j'ai constaté que les personnes qui habitent le Jura ou le pied du Jura vaudois, région presqu'indemne d'endémie, présentaient un habitus abdominal en général nettement différent de celles domiciliées dans la Broye, région à endémie. Les Jurassiens vaudois ont le ventre plat, effacé, non ptosique, tandis que les ventres ptosiques, larges et en besace sont beaucoup plus fréquents chez les habitants de la Broye.

J'ai également constaté que les enfants atteints d'hypertrophie de la thyroïde présentaient pour la plupart un ventre volumineux, large et ballant, avec une atrophie musculaire des grands droits dans leur partie sous-ombilicale, ce que je dénomme le «ventre du jeune goitreux» (parfois c'est celui d'un candidat goitreux) et que très fréquemment l'hypertrophie de la thyroïde a coïncidé avec une période de ralentissement des fonctions abdominales ou plus souvent lui a succédé.

Comme Mac Carrison[7]), j'ai pu constater des diminutions graduelles de goitres mous en soumettant des goitreux à une purgation légère et continue par l'emploi de pastilles laxatives (Aloes 0,05, Resina jalapae 0,1, Radix Rhei 0,5, une pastille chaque soir) ou de pilules d'aloès, une matin et soir, ou de cachets de sulfate de magnésie de 2,0 gr matin et soir. Il s'agit d'une action purement mécanique et non de désinfection intestinale proprement dite.

Ces deux dernières années j'ai également observé des diminutions très nettes de goitres mous en soumettant des jeunes gens au massage abdominal et d'autres à des excercices de gymnastique abdominale pratiqués journellement. J'ai fait ces observations tout à fait par hasard chez des jeunes gens soumis à une cure d'exercices physiques.

L'observation citée dans son rapport par le Prof. B. Galli-Valerio que «en Valteline pour échapper au service militaire, plusieurs jeunes gens avalaient de grandes quantités de brou de noix qui les constipaient et facilitaient le développement du goitre» me paraît confirmer l'influence exercée par l'état abdominal sur la thyroïde. De même les observations de Borel, Boez et Freyss[8]), qui ont signalé la fréquence de vers intestinaux chez

[7]) *Mac Carrison «The Etiology of endemic goitre»*, Londres 1913.
[8]) Compt. rend. Soc. de Biologie, T 92, 1925, p. 232 et 234.

les habitants de Robertsau, faubourg de Strasbourg, dans lequel règne une forte endémie.

Ces diverses observations me permettent d'insister sur l'importance de la période intestinale précédant fréquemment l'hypertrophie de la thyroïde qui, dans certains cas, semble être le résultat secondaire d'une infection intestinale, soit par l'eau souillée, ou par un autre agent (aliment souillé), soit aussi par auto-infection lors de stase intestinale. L'alimentation agit-elle comme cause de cette stase? Elle peut sans doute jouer un rôle qui mériterait d'être précisé.

Quant à l'infection intestinale, est-elle due à un agent spécifique unique? Comme le Professeur B. Galli-Valerio, nous croyons plutôt que l'hypertrophie de la thyroïde est provoquée par une série de germes de la flore intestinale. Comment agissent-ils sur la thyroïde? Par les toxines qu'ils produisent et dont la thyroïde aurait pour fonction la neutralisation ou comme Mac Carrison[9]), Klinger[10]) et divers auteurs américains le pensent, par l'absorption de la petite quantité d'iode nécessaire dont ces germes priveraient l'organisme et influenceraient ainsi le métabolisme de l'iode. Ou s'agit-il, comme le pense Harries[11]), d'une modification de la flore intestinale qui troublerait la décomposition du tryptophane en indol et scatol dans l'intestin, ce qui pourrait avoir une action sur le corps thyroïde, Kendall[12]) ayant démontré que la thyroxine, principe actif de la sécrétion thyroïdienne, était un dérivé iodé du tryptophane? Ou s'agit-il d'un autre processus?

Il n'est pas possible pour le moment de se prononcer ni pour l'une ni pour l'autre de ces théories, et d'ailleurs, comme le Professeur Galli-Valerio l'a fait remarquer, l'infection intestinale n'est probablement pas la seule.

Permettez-moi de résumer ce bref exposé et de relever en matière de conclusion que l'hypertrophie de la thyroïde est un syndrome secondaire provoqué par des causes multiples et apparaissant fréquemment en même temps que des manifestations abdominales ou plus exactement peu après celles-ci, parmi lesquelles la constipation, et correspondant souvent à un état abdominal ptosique.

D'autres organes semblent aussi influencés secondairement par

[9]) Med. Journ. London, 1922, p. 188.
[10]) Corresp.-Blatt für schweiz. Aerzte, 1919, Nr. 17; Schweiz. med. Wochenschr. 1921, No. 1.
[11]) Brit. med. Journ. 1923, 31 mars.
[12]) Cité d'après Coulaud, *Revue d'Hygiène* 1925, p. 21.

ces troubles intestinaux, comme le thymus, d'après ce que nous avons constaté avec Coulaud, chez des rats [13]).

J'insiste donc sur la fréquence des symptômes abdominaux précédant l'apparition du goitre, ce qui confirme la théorie infectieuse et spécialement hydro-infectieuse, et vous propose, lorsque vous avez à faire des goitreux, de ne pas observer le syndrome hypertrophie de la thyroïde seul, mais d'examiner l'état général des patients et spécialement leur status abdominal, de rechercher si une période de constipation ou de fonctionnement anormal du tube digestif n'a pas coïncidé avec l'apparition du goitre ou ne l'a pas précédée.

Il y a dans cette direction une série de nouvelles recherches à faire (étude de la fonction abdominale des goitreux, fréquence de la constipation dans les zones à goitre endémique et sans endémie, comparaison du status abdominal des goitreux et des non goitreux, des habitants des zones à endémie et sans endémie, etc.) qui peut-être pourraient contribuer à résoudre le problème de l'étiologie du goitre endémique dont la solution, et sur ce point nous sommes sans doute tous d'accord, reste encore à trouver.

Un de nos distingués confrères de Constance, dont le nom ne me revient pas à la mémoire, a prétendu ici qu'il y avait lieu de rechercher la cause déterminant le goitre, dans la thyroïde même. Qu'il me soit permis de faire ressortir à ce sujet que souvent la cause déterminante d'un syndrome agit à distance et de présenter à cette occasion un schéma expliquant et résumant l'évolution de l'endémie goitreuse.

I. Période préthyroïdienne (ou préparatoire): Action générale de la cause déterminante sur l'organisme (préparation d'un terrain spécial) ou envahissement de l'organisme par la cause déterminante.

II. Provocation de l'hypertrophie de la thyroïde: la cause déterminante produit une altération de la thyroïde.

III. Action de la thyroïde altérée: La thyroïde altérée agit sur l'organisme provoquant l'hypothyroïdisme (myxoedème sporadique et endémique).

IV. Action combinée de la cause déterminante, de la thyroïde altérée, de l'hérédité et de la consanguinité: provoque le crétinisme véritable, les crétins goitreux et la surdi-mutité.

[13]) Annales de *l'Institut Pasteur*, Tome XL, page 952, novembre 1926.

Il est fort probable que la cause déterminante qui, à notre avis, est une infection intestinale, agit à distance sur la thyroïde, qui aurait pour fonction de neutraliser les toxines, ou de fournir à l'organisme la quantité d'iode dont il serait privé par la flore intestinale ou une autre fonction.

Résumé
de l'état actuel du problème du goitre endémique en Espagne

par le Prof. G. Marañon,
Medecin de l'Hôpital général de Madrid.

Quoique l'Espagne soit un des pays de l'Europe dans lequel le goitre endémique est le plus répandu, sans atteindre cependant des degrés extraordinaires d'intensité, il n'a pas encore été fait l'étude de l'ensemble de ses modalités cliniques et pathogéniques. A part le Manuel de Médecine Interne, dont je dirige la publication en collaboration avec M. le Professeur T. Hernando, les références données dans les livres, espagnols et étrangers, sur le goitre en Espagne, sont très brèves ou nulles, ou bien erronées. La carte de Bircher, si souvent reproduite, concernant la distribution du goitre en Europe, s'arrête aux Pyrénées. Dans la carte de Mac Carrison notre pays est mentionné, mais avec des données évidemment incomplètes et erronées.

Ce manque de renseignements nous a amené à présenter à cette conférence, un bref rapport sur ce problème, précurseur des travaux effectués depuis quelques années par le Comité qui a été nommé en 1921 par le Gouvernement pour l'étude du goitre en Espagne, et que je dirige en collaboration avec le Dr. Goyanes depuis 1921.

a) Fréquence du goitre endémique en Espagne.

Il serait hasardeux d'indiquer un chiffre des cas de goitre endémique dans notre pays, en prétendant qu'il soit exact, étant donné que les régions goitreuses se trouvent dans les pays montagneux, éloignés jusqu'à ces dernières années des institutions sanitaires, ce qui fait que l'on n'a pu obtenir que des statistiques partielles. Tant les médecins qui habitent ces régions, que lors des visites que nous avons faites personnellement à presque tous ces

districts, nous avions à lutter contre la résistance à l'investigation de la part des paysans qui croient presque toujours que la lésion est normale. Pour cette même raison, on ne peut pas se fier aux Mémoires sur la « Géographie médicale des Régions Espagnoles » publiés tous les ans par l'Académie Royale de Médecine. Beaucoup de ces Mémoires se réfèrent aux Asturies, qui est une des régions de l'Espagne où il y a le plus des goitreux.

Les statistiques de l'hôpital le plus important de l'Espagne, l'Hôpital Général de Madrid, où viennent les malades de toutes les contrées, ne sont pas non plus de grande valeur, car elles ne concernent que les cas chirurgicaux. Les statistiques de notre Service de Médecine Interne donnent les chiffres suivants:

Pendant les années 1925—26, sur 507 malades des deux sexes qui se sont présentés pour la première fois à la Policlinique de Médecine Interne, il y avait 2 hommes et 39 femmes qui souffraient du goitre endémique, c'est-à-dire 8 % des cas. Pendant les années 1926—27, sur 754 malades, il y avait 6 hommes et 40 femmes avec le goitre endémique, soit 6% des cas. Mais on ne peut pas reporter ces chiffres à la morbidité générale de l'Espagne, car un nombre relativement grand de malades des glandes à secrétion interne vient de préférence à notre Service de l'Hôpital.

Cependant, en comparant tous ces cas avec ceux que nous avons obtenus, et que d'autres auteurs ont obtenus, dans les régions strumeuses de l'Espagne, peut être que nous ne serions pas très éloigné de la vérité en disant que le nombre de cas de goitre, crétinisme et surdi-mutité endémique de notre pays oscille entre 10,000 et 15,000 soit 0,006 de la totalité de la population espagnole.

b) Distribution du goitre endémique.

Aucune des régions montagneuses de l'Espagne n'est libre du fléau strumeux. Nous avons visité la région des Alpujarras, dans la Sierra Nevada (province de Grenade), les montagnes de Gredos, et presque toutes les Pyrénées, et nous avons rencontré sans aucune exception, des cas de goitre parmi les habitants des hautes vallées de toutes ces montagnes. Goyanes a décrit minutieusement le goitre et le crétinisme endémiques des Asturies et de Léon, ainsi que des hautes vallées de l'Alberche et du Tormes (montagnes d'Avila). Garcia Guijarro a décrit aussi un foyer intéressant de goitre, très isolé et peu intense, dans les montagnes du Alto Maestrazgo (province de Castellon de la Plane [royaume de Valence]).

Cependant il y a seulement deux foyers importants de l'endémie goitreuse: celui des Pyrénées et celui des Hurdes. Cette dernière

région est située au Nord de la province de Caceres, à côté de la frontière portugaise, et nous nous occuperons tout spécialement de ce district, car il constitue, pour beaucoup de raisons, un champ incomparable d'étude de ce problème.

Dans toutes les Pyrénées espagnoles, depuis la Mediterranée jusqu'à l'Atlantique, il y a beaucoup de cas de goitre. Dans les Pyrénées de Catalogne il y a de hautes vallées, comme celles de Ribas et Camprodon, où il y a une forte endémie goitreuse et assez de crétinisme. Dans les vallées du Montseny le goitre est très abondant, mais le crétinisme y est presque inconnu (Dr. Bayés Coch). Marimon a observé plusieurs cas de sourd-muets dans ces régions. Dans la partie des Pyrénées du nord de la province de Lerida, Portella a décrit un foyer important de cette endémie.

Dans les Pyrénées de Navarra et de Guipuzcoa, le goitre existe, mais il est dispersé et toujours dans les hautes vallées, sans cependant atteindre un caractère grave et avec très peu de cas de dégénérescence crétinoïde.

Dans les provinces de Vizcaya et de Santander, qui se trouvent placées après, en allant vers l'Ouest, le goitre devient plus fréquent quoique toujours sous la forme de cas dispersés, sans grandes localisation de foyers et avec peu de cas de crétinisme.

Dans les Asturies et à Léon, l'endémie est beaucoup plus intense et a été étudiée d'une manière très détaillée par Goyanes et Ceniga. En plus d'un nombre considérable de cas dispersés dans toute la région, y compris dans les contrées de peu d'altitude près de la mer, il y a de vrais foyers avec beaucoup de goitreux et de crétins à tous les degrés, qui ont été minutieusement étudiés par les auteurs ci-dessus mentionnés.

L'intensité de l'endémie diminue dans la partie terminale des Pyrénées, dans la région de Galice, au fur et à mesure que la population se disperse dans les vallées plus ouvertes qui se terminent dans les grandes baies de la côte occidentale de l'Espagne.

Le foyer des Hurdes est plus important en Espagne. Il a été étudié plusieurs fois par le Dr. Goyanes, par nous-même et par les docteurs Vidal Jordana, Olivera et Pizarro, qui constituent la délégation médicale du Patronat crée en 1921 pour l'étude et la colonisation de cette région sous la présidence du Roi d'Espagne, et dont nous avons fait partie jusqu'en 1923. Des 8000 paysans qui habitent cette région, on peut calculer que le quart est atteint de dégénérescence strumeuse. Les Hurdes sont composés de trois vallées longues et étroites dans chacune desquelles il y a une rivière, généralement torrentielle. Les habitants forment

de petits villages, situés quelquefois dans la partie inférieure des vallées, d'autres fois dans la partie plus haute des montagnes, dans des terrains invraisemblablement accidentés, formés exclusivement d'ardoise, tout à fait inutiles pour la vie des plantes et pour la vie humaine, si ce n'est d'une manière transitoire. Dans la population des villages inférieurs la proportion des cas de goitre atteint à peu près 10% des habitants (districts de Caminomorisco, Casares, Mestas). Mais dans les parties hautes (Pinofranqueado, Nuñomoral, Riomalo de Arriba) cette proportion atteint, et quelques fois dépasse, 25% (Dr. Vidal Jordana).

Un nombre très élevé des goitreux des Hurdes sont aussi des crétins à tous les degrés. Les cas d'imbécibilité, de surdi-mutité, d'infantilisme et de nanisme sont tellement nombreux qu'ils égalent ce que l'on observe dans les régions du monde entier où le fléau de l'endémie goitreuse est plus sévère. Quelquefois, pendant plusieurs années suivies, on n'a pas trouvé dans toute la région des Hurdes un seul sujet apte au service militaire, soit à cause de leur taille excessivement petite en général, soit à cause des cas fréquents de faiblesse mentale grave. Tout ceci donne un aspect spécial de gravité tragique aux habitants de cette région, et a donné lieu à de nombreuses légendes, qui ont été exagérées en proportions fantastiques dans presque tous les récits des voyageurs anciens et modernes et même par beaucoup de nos écrivains nationaux.*)

c) Caracteristiques cliniques et anatomo-pathologiques du goitre en Espagne.

Au point de vue clinique, notre goitre endémique se rapporte en tout aux descriptions classiques. Il est sans doute beaucoup plus fréquent chez la femme que chez l'homme, comme on le voit clairement par la statistique donné ci-dessus.

Nous avons pu observer que les cas de goitre extrêmement volumineux, et en général tous les cas d'indication chirurgicale, sont relativement rares. C'est pour cette raison que, même en tenant compte que ces malades, généralement illettrés, n'aiment pas les interventions chirurgicales, la proportion de cas opérés dans notre pays est relativement faible. Dans n'importe lequel des grands

*) Voir l'étude détaillée de la distribution du goitre endémique en Espagne, dans mon récent ouvrage *«el bocio y el cretinismo. Su patogenia y epidemiologia en Espana.* Madrid, Pal. 2, édit. 1927. Voir aussi M. Legendre. *Las Jurdes. Etude de géographie humaine.* — Bordeaux — 1927.

centres opératoires de Madrid (Hôpital Général, Hôpital de la Princesse, Cliniques de la Faculté de Médecine, Institut Rubio), la statistique des goitres opérés est toujours plus réduite que celle de n'importe quel centre analogue à l'étranger.

Les différents types de dégénérescence crétinique sont aussi identiques à ceux des autres pays où le goitre existe. Sa seule caractéristique c'est qu'elle est très fréquente dans la région des Hurdes, et qu'en échange elle est rare dans les autres régions goitreuses de l'Espagne.

Nous avons observé assez fréquemment l'apparition de formes d'hyperthyroïdisme secondaire dans les goitres endémiques. Quelques fois, elles apparaissent spontanément, surtout dans la période de la ménopause, mais presque toujours elles sont dues à des cures exagérées de thyroïdine, d'iode ou de ses dérivés, administrés soit comme traitement du goitre même, soit pour d'autres raisons, surtout pour maigrir.

A ce sujet mes statistiques sont très démonstratives: Sur 1789 cas d'hyperthyroïdisme observés depuis 1915 jusqu'à juillet 1927, 397 se classent dans le groupe des goitres basedowifiés, et d'entre eux 201 sont des cas de goitre endémiques traités avec des doses imprudentes de préparations iodiques, surtout de la teinture. Je dois remarquer que le traitement iodique du goitre a, dans notre pays, une renommée séculaire, même parmi les gens des classes les plus ignorantes. Ce traitement est pratiqueé empiriquement dans toutes les régions strumeuses des Pyrénées, au moyen de l'ingestion périodique de deux doses ou plus par jour, de cendres d'algues que les habitants vont chercher au bord de la côte. La dose classique de ce produit, riche en iode, c'est la quantité que l'on peut prendre sur une pièce de 10 centimes. Depuis quelques temps on modifie peu à peu ce traitement en administrant de la teinture d'iode, ce qui parait plus scientifique, mais qui est beaucoup plus dangereux, car dans ce procédé les doses discrètes d'iode contenues dans les plantes marines calcinées, sont remplacées par des quantités beaucoup plus grandes qui donnent lieu, comme nous l'avons dit plus haut, à l'apparition de nombreux accidents d'iode-Basedow.

Pour s'expliquer cette fréquence, relativement grande des hyperthyroïdismes iodiques parmi la population strumeuse d'Espagne, il faut tenir compte de la facilité avec laquelle notre race, comme toutes les races méridionales, se trouve atteinte d'hyperthyroïdisme sous toutes ses formes. Cependant, nous le répétons, aussi

bien nous que d'autres auteurs, nous n'avons observé ces accidents que dans les cas traités par des quantités d'iode énormes, mais jamais dans les cas traités par des doses discrètes ou par des préparations de sel iodé.

Anatomo-pathologiquement nos observations coïncident avec la description de Wegelin et d'Aschoff. Le goitre prend la forme nodulaire ou diffuse, avec les dégénérences habituelles: coloïde diffuse, kystique (très fréquente) ou fibreuse, très rarement calcaire. Le goitre vasculaire est aussi très commun.

Enfin, nous devons remarquer qu'il est très rare, chez nous, d'observer le cancer de la thyroïde. Quoique nous l'ayons cherché avec insistance, nous n'avons pu trouver que trois cas.

d) Considérations pathogéniques.

La conclusion de nos études sur la pathogénie du goitre dans sa relation avec l'endémie espagnole, peut être résumée ainsi:

D'abord la théorie tellurique n'est pas confirmée en Espagne, comme l'a démontré Goyanes pour les foyers des Pyrénées et des montagnes d'Avila. Ses conclusions peuvent être appliquées aux foyers d'Andalousie et des Hurdes.

L'influence du facteur hydrique n'apparait pas non plus décisive dans les régions goitreuses de notre pays. Dans un village de la Alpujarra (Trevelez) le Dr. Fernandez Martinez nous a informé, par exemple, que des deux quartiers dont se compose ce village, il n'y a que les habitants du quartier élevé qui souffrent du goitre, tandis que ceux du quartier bas ne l'ont pas. Chacun des dits quartiers a une fontaine différente. Ils sont situés très près l'un de l'autre, et toutes les autres conditions de la vie y sont absolument identiques; mais pour des raisons traditionnelles, il existe une grande indépendance entre les habitants des deux quartiers, et pendant longtemps même les mariages entre individus de ces différents côtés étaient rares. Ce cas parait assez typique de l'influence hydrique. Cependant l'eau des deux fontaines provient de la même source, les neiges de la Sierra Nevada qui est à peu de distance. En plus, le nombre de cas de goitre est trop petit pour former une opinion exacte, et nous ajouterons que, quoique l'eau soit toujours le même, l'endémie disparait rapidement de toute la région, au fur et à mesure que les communications avec les régions voisines deviennent plus faciles.

Pour les autres régions strumeuses de notre peninsule, nous n'avons rien pu déduire qui puisse établir un rapport entre la distribution et l'intensité de l'endémie et les eaux potables.

Dans la région des Hurdes on a analysé le contenu d'iode des aliments les plus usuels, et il en résulte que la proportion de cette substance y est, peut-être, un peu moindre que la moyenne dans le reste de l'Espagne; mais elle y est sensiblement égale à celle des aliments que prennent les gens qui habitent les contrées environnantes ces régions inhospitalières, et chez lesquels le goitre est assez rare.

Presque tout le sel que mangent les gens des Hurdes provient du marché de Ciudad Rogrigo (province de Salamance); on emploie aussi dans cette même ville ainsi que dans la région voisine, où l'endémie n'existe que très rarement. Cependant les gens des Hurdes emploient très peu de sel pour l'assaisonnement de leurs misérables aliments. Beaucoup d'entre eux vivent de longues périodes suivies en ne mangeant, presque exclusivement, que des fruits crus (principalement des cerises), des fruits secs (marrons secs) et quelques légumes (pommes de terre qu'ils mangent une ou deux fois par jour cuites sans autre condiment que du sel). Jusqu'à ce que le Patronat ait commencé ses travaux, le pain était aussi très rare, et parfois il manquait tout à fait. Ce ne sont que les habitants les moins pauvres qui ajoutent, assez souvent, à leur plat de pommes de terre, soit du lard, soit d'autres produits de porc en conserves, qui par conséquent sont riches en sel. Très peu de gens emploient l'huile, moins encore prennent de la viande, et cela de temps en temps. Cette brève description donne une idée du peu de sel que consomment ces gens, et par conséquent l'iode qui accompagne le sel doit être aussi extrêmement réduit. Cela est confirmé comme nous le verrons plus tard, par les bons résultats que Vidal y Jordana commence à obtenir peu de temps après avoir institué l'emploi collectif du sel iodé.

Cependant, tout en reconnaissant l'importance du facteur iode, il nous semble que l'origine de nos endémies strumeuses ne peut pas être attribué exclusivement à ce facteur. Une étude détaillée que nous avons faite des conditions générales de la vie dans les régions goitreuses d'Espagne, nous a convaincu que le goitre, à part l'existence d'une cause spécifique que nous ne connaissons pas encore, se trouve, dans la pratique, intimement lié avec un ensemble de causes collatérales qui peuvent se résumer par ces deux mots: misère et isolement.

Tous les pays strumeux du monde entier sont des pays pauvres, quelques-uns sont misérables. Mais en Espagne cette circonstance atteint une valeur de démonstration impressionnante, à cause du contraste avec les régions limitrophes. Dans les vallées hautes et humides des montagnes espagnoles, où se trouvent les foyers goitreux, la misère des habitants est extraordinaire; dans les Hurdes elle est invraisemblable. Et en plus de la misère, il y a à un haut degré, le facteur isolement, dû à l'inaccessibilité des montagnes, à la grande distance entre les différents villages, aux conditions exécrables des routes, dont le nombre est réduit, et, enfin, un climat si rigoureux pendant l'hiver que dans certaines régions, l'isolement est absolu pendant de longs mois.

Dans ces conditions, la cause du goitre pourrait être un poison organique ou un germe infectieux, porté ou non, par l'eau. Mais de même que certaines des infections bien connues aujourd'hui se répandent seulement dans les milieux misérables, en respectant les individus qui vivent dans de bonnes conditions hygiéniques, il n'y a pas de doute que l'agent biologique du goitre, que nous ne connaissons pas encore, a besoin du concours des conditions de pauvreté et d'isolement, dont nous avons parlé, avant de pouvoir s'attacher à l'organisme humain.

Si nous voulons préciser lesquels des facteurs compris dans le mot « misère » ont une importance spéciale dans le genèse de l'endémie goitreuse, nous aurons en premier lieu la pauvreté et la monotonie des aliments. Dans les Hurdes, qui est un excellent champ d'expérience pour l'étude du goitre endémique, ces caractéristiques de l'alimentation atteignent des limites complètement convaincantes. A l'époque où le Patronat commença ses travaux, il était incroyable que ces êtres humains pouvaient vivre des années entières soumis à un diète tellement précaire et tellement uniforme.

Ce type de diète fait penser que le problème du goitre pourrait avoir une relation très directe avec le problème des maladies par carence». Les gens des Hurdes, et en général tous les goitreux espagnols, mangent pas mal de fruits crus, surtout à certaines époques de l'année, et aussi pas mal de légumes. Il est probable que leur ration de ce type de vitamines soit donc suffisante. Mais, en échange, la quantité de protéines d'origine animale (viande, œufs, lait) et de graisses est extrêmement faible. On peut même dire que pour une grande partie du peuple, cette quantité est nulle. Nous devons signaler, en

passant, que dans les régions strumeuses d'Espagne, nous n'avons pas observé de cas de la maladie de carence la plus répandue dans notre pays, soit la pellagre. Dans les Asturies la pellagre était très abondante dans certaines périodes, mais sa distribution n'avait aucun rapport avec la distribution du goitre, dont cette région est un des foyers principaux, comme nous l'avons vu.

Ce fait nous prouve que si l'on admet que le facteur d'insuffisance alimentaire intervient dans le genèse du goitre endémique, comme nous le croyons très probable, ce facteur serait différent pour la pellagre et pour le goitre. Mais dans leur ensemble, les conditions d'étiologie clinique et de milieu dans lesquels ces deux processus se développent sont très semblables. A notre avis, le genèse de la pellagre ne peut pas être mise en relation avec une seule étiologie, soit d'insuffisance alimentaire ou autre. Au contraire, il y a dans sa genèse l'intervention de facteurs très variés et précisément du type de la misère et de l'isolement, auxquels nous attachons tant d'importance pour le goitre. Ce point de vue est confirmé par le fait que la pellagre, dans tous les pays où elle a existé, y compris le nôtre, disparait au fur et à mesure que les conditions générales de la vie deviennent meilleures, et que les communications entre les différentes régions deviennent plus faciles. Nous parlerons plus tard de l'importance de ces données dans la disparition de l'endémie goitreuse.

Nous avons exposé ailleurs les bases expérimentales sur lesquelles on pourrait développer l'hypothèse de l'endémie strumeuse considérée comme maladie de carence. Il n'y a pas lieu de les répéter ici; nous nous bornerons seulement à rappeler qu'il est prouvé aujourd'hui que quelques-unes des hormones, principalement celles qui interviennent dans la morphogenèse organique, entre elles la thyroxine sont très étroitement unies, dans leur origine biochimique, aux nuclo-protéides que l'organisme acquiert par l'alimentation. En conséquence, théoriquement il n'est pas invraisemblable de supposer qu'une alimentation défectueuse dans un sens déterminé, prive certaines glandes du matériel nécessaire à l'élaboration de leurs produits sécrétoires. Expérimentalement on connait bien les faits constatés, d'abord par Mac Collum, et vérifiés plus tard par beaucoup d'autres investigateurs, sur la possibilité de reproduire certains états de retard dans la croissance, qui rappellent beaucoup les états dûs aux lésions glandulaires complexes, comme celles du crétinisme, rien qu'en privant les jeunes animaux de certains facteurs alimentaires, dont l'addi-

tion ultérieure est suffisante pour corriger les dits retards. Funk, Gley, Mac Carrison, Pittaluga, Borutau, Zondek et nous-même, nous avons attiré l'attention sur le rapport probable entre le problème des insuffisances alimentaires et certains problèmes endocriniens. Cependant il me semble que cette hypothèse n'a pas été travaillée au point de vue de son aspect le plus intéressant, soit la genèse des endémies goitreuses, quoiqu'il existe cliniquement beaucoup de données qui l'indiquent.

En plus de l'alimentation insuffisante et uniforme, la misère et l'isolement conduisent à l'agglomération, à l' entassement, surtout dans les longs mois d'hiver dans des huttes qui parfois ressemblent plus à des grottes préhistoriques qu'à des demeures modernes. Enfin, il y a la question de la consanguinité. Dans ces villages, où la vie se développe sans presque avoir de rapports avec les villages voisins, et dans lesquels la misère même entraine vers l'isolement social et l'indépendence, les mariages consanguins sont en effet très fréquents, ainsi que les relations extra-matrimoniales, y compris entre des personnes de la même famille. L'étude des cas graves de crétinisme et de surdi-mutité confirme toujours l'importance de ce facteur étiologique.

Enfin, certains facteurs infectieux peuvent coopérer dans la genèse de la dégénération crétinoïde. Les infections focales latentes, dont nous avons mis en relief dernièrement la valeur pathogénique pour les maladies thyroïdiennes, sont très fréquentes dans ces régions, surtout l'infection dentaire, qui est presque certaine, selon notre information. Dans les Hurdes il y avait en plus, jusqu'à il y a peu de temps, une quantité énorme de paludisme et de syphilis héréditaire, qui disparait rapidement, grâce aux travaux des médecins du Patronat et à la suppression de l'élevage mercenaire des enfants exposés de Cacères et de Salamanca. La presque totalité des femmes des Hurdes se vouaient auparavant à cette industrie sans aucun contrôle médical, raison pour laquelle la contagion de la syphilis était très fréquente. On a supprimé radicalement cet état de choses.

Il y a plusieurs faits empiriques, mais de grande valeur démonstrative, qui viennent favoriser nos points de vue sur l'origine de l'endémie crétinique, soit:

1. Dans les villages les plus pauvres, les personnes de situation aisée, qui jouissent d'un certain bien-être, dans une maison plus grande, avec une alimentation plus variée, un régime familier normal et une défense médicale contre les infections indiquées, souf-

frent rarement du goitre, quoi qu'elles vivent dans les mêmes conditions et boivent la même eau que les gens qui les entourent. En effet, depuis le commencement des travaux du Patronat on n'a observé aucun cas de goitre parmi les médecins, maîtres d'écoles et fonctionnaires de toutes sortes qui sont obligés de vivre dans ces régions goitreuses.

2. Dans les Hurdes — et nous prenons cette région comme un modèle frappant de ce qui arrive dans les autres contrées goitreuses — la proportion de cas de goitre est complètement différente dans les villages élevés que dans les villages inférieurs, quoiqu'ils soient bien près les uns des autres et que par conséquent, il existe une identité de conditions climatologiques, hydriques etc. Mais la différence consiste en ce que, dans les villages inférieurs, les conditions de la vie ne sont pas si difficiles, les maisons sont un peu meilleures, l'alimentation est plus complète et plus variée, parce qu'il existe de petits champs au bord des rivières, où l'on peut cultiver plus de légumes et élever certains animaux domestiques; et enfin leurs communications avec les régions voisines, sont plus faciles.

3. Dans toutes les régions goitreuses d'Espagne, nous avons pu constater par le témoinage que nous avons pris directement des médecins de longue pratique et des vieillards des villages, que le goitre diminue spontanément d'une façon évidente depuis les derniers 20 ou 30 ans (Alpujarras, Montagnes d'Avila, différentes contrées strumeuses des Pyrénées).

Cependant dans cette période il n'y a pas eu de modification de climat, ni de terrain, ni des eaux; mais ce sont les moyens de communication qui ont changé d'une façon radicale, et par conséquent la misère et l'isolement des habitants sont devenus atténués. Aujourd'hui des régions qui étaient separées auparavant par de longues journées de marche sur des mulets ou des ânes, communiquent facilement par des routes accessibles aux voitures, et quelques fois aux automobiles. Lors de notre premier voyage aux Hurdes, les voitures à roue étaient totalement inconnues dans cette région.

Cette facilité de communications a produit une diminution de la consanguinité, l'importation des moyens hygiéniques, quoique très rudimentaires encore, dans la façon de vivre, une alimentation plus abondante et plus variée, et, enfin, la présence de médecins et la communication constante avec les centres sanitaires. La diminution

du goitre ne peut être attribuée qu'à ces causes, car on n'a réalisé aucune campagne spéciale pour y arriver, et il est très remarquable que dans les villages où, vers la fin du siècle dernier, il y avait 20 % de la population atteint de goitre, il n'y a que des cas très rares de cette maladie (Dr. Martinez, de Oviedo, Asturias).

Dans le grand centre expérimental des Hurdes on n'a pas encore pu observer de diminution de l'endémie crétinique, étant donné que les travaux sanitaires y sont commencés depuis relativement peu de temps. Cependant nous sommes absolument persuadé qu'elle disparaîtra sous peu avec un seul remède: des routes; ce qui signifie la réduction, à des limites tolérables, de la misère et de l'isolement.

L'étude clinique des cas de dégénérescence crétinique nous convainc chaque fois plus de l'importance de la dégénérescence pluriglandulaire, admise par plusieurs auteurs modernes et confirmée par nos récentes investigations anatomo-pathologiques. Vidal Jordana insiste beaucoup sur la fréquence avec laquelle les goitreux et les crétins des Hurdes présentent des symptômes de perturbation d'autres glandes endocrines, en plus de la thyroïde et surtout de l'ovaire. Il faut noter les bons résultats qu'il a obtenus avec une opothérapie mixte (thyroïdienne, ovarique, hypophysaire) employée d'une façon très diffuse. Nous avons constaté un peu plus haut l'influence probable des facteurs hypo-alimentaires dans la production de ces lésions.

e) Résultats de l'emploi collectif du sel iodé.

A Madrid, nous avons employé pendant ces derniers mois et d'une façon sporadique, le sel iodé joint à une toute petite quantité d'extrait thyroïdien, préparé selon nos instructions par l'institut Ibis, de Madrid. Les résultats obtenus nous semblent favorables, en tenant compte du peu de matériel et de la courte période d'observation.

Les expériences réalisées par Vidal Jordana dans les Hurdes sont plus intéressantes. Il a institué, du point de vue prophylactique et curatif, l'emploi de sel mélangé d'iodure potassique à la même dose que nous (4 à 7 milligrammes d'iodure potassique par kilo de sel), préparé gratuitement pour ces expériences par le Laboratoire Llopis, de Madrid. Dans les parties de la région où on a déjà établi des écoles, on a confié aux maîtres l'administration du produit aux enfants. Le Dr. Vidal Jordana a expérimenté par

lui-même les résultats de ce produit sur deux grands groupes de malades à Vegas de Coria et Cabezo. Selon ses observations 60% des jeunes malades atteints de goitre ont montré une amélioration, et quelques-uns se sont guéris tout à fait. Les effets prophylactiques ont été aussi trés nets, surtout chez les jeunes mariées qui auparavant souffraient presque infailliblement du goitre, lorsqu'elles devenaient enceintes la première fois.

Dans une autre groupe de goitreux, il a employé les pilules d'iodure potassique et de thyroïdine (selon la formule de Pighini: iodure sodique 0,01 gr.; teinture d'iode 1 goutte, poudre de thyroïde 0,02 gr.), qu'il a distribuées gratuitement aussi. Chez quelques groupes de femmes il a remplacé la poudre de thyroïde par de la poudre d'ovaire. Ce traitement a donné des améliorations nettes dans le 50% des cas, surtout chez les jeunes sujets et les femmes récemment enceintes. Les goitres nodulaires des vieillards ne présentent pas de modification.

En résumé, au point de vue prophylactique, il a obtenu des résultats très favorables avec le sel iodé, et aussi au point de vue curatif; et des résultats aussi nettement favorables avec les préparations iodées associées à l'opothérapie.

Comme nous l'avons déjà indiqué, ni les médecins des Hurdes ni nous-même, nous n'avons observé des cas d'intoxication par l'emploi du sel iodé. Vidal décrit des cas d'intolérance chez certaines jeunes femmes soumises aux préparations contenant de la thyroïdine.

f) Conclusions.

L'endémie goitreuse se présente en Espagne d'une façon très diffuse mais sans autres foyers importants que quelques-uns dans les Pyrénées et dans les Hurdes (province de Caceres).

Le nombre de sujets affectés de la dégénérescence crétinique peut être calculé à 0,006 environ de la totalité de notre population.

Cliniquement l'endémie goitreuse d'Espagne est identique à celle que l'on observe dans les autres pays d'Europe. Excepté dans les Hurdes, les cas de goitres chirurgicaux et les degrés graves de dégénérescence crétinique, sont relativement rares.

La théorie tellurique ne saurait expliquer la distribution du goitre endémique en Espagne. La théorie hydrique n'a pu être confirmée que, peut-être, dans certains cas isolés.

Il est probable que la diminution de la quantité d'iode ingérée ait une influence dans la production de l'endémie goitreuse, au

moins dans certains foyers espagnols, à en croire certains analyses alimentaires et vu les bons résultats de l'emploi du sel iodé.

De toutes façons, l'étude détaillée des conditions de vie dans les régions goitreuses d'Espagne nous a convaincu que dans la production de l'endémie, les conditions d'alimentation, d'entassement, de consanguinité et d'infection qui accompagnent la misère et l'isolement, interviennent directement. On ne peut pas déterminer le degré d'efficacité de ces causes concomittantes. Il est possible que quelques-unes d'entre elles, l'insuffisance alimentaire, par exemple, puissent influencer directement la production des lésions pluriglandulaires caractéristiques du crétinisme. Le manque d'iode serait alors un des facteurs apportés par l'alimentation incorrecte, mais il ne serait pas le seul. Sous le point de vue étiologique et pathogénique, nous pouvons donc comparer dans une certaine mesure, l'endémie goitreuse à certaines maladies dites « par carence», telles que la pellagre, dont la distribution, les conditions de misère et d'hypoalimentation dans lesquelles elle se développe, rappellent de très près celles de l'endémie goitreuse.

La diminution spontanée du goitre endémique en Espagne au fur et à mesure que les moyens de communication s'améliorent, et amènent, par conséquent, l'amélioration des conditions de la vie dans les régions goitreuses, démontre l'importance de ces facteurs, ainsi que, d'autre part, l'importance thérapeutique des mesures de progrès général et de la colonisation des foyers goitreux.

Zur Verbreitung des endemischen Kropfes in der Schweiz.

Von Dr. Otto Stiner
(Eidgenössisches Gesundheitsamt Bern).

Es ist ein schwieriges und, vom Standpunkt der exakten Statistik aus gesehen, sogar aussichtsloses Unterfangen, genaue Feststellungen über den derzeitigen Umfang der Kropfendemie in unserem Lande zu machen. Gewisse statistische Grundlagen sind aber notwendig, wenn wir später einmal imstande sein wollen, die Ergebnisse des breit angelegten Versuches, der gegenwärtig in verschiedenen Landesteilen durchgeführt wird, uns vom Kropf, einer unserer grossen Volkskrankheiten, ganz oder doch wenigstens bis zur Grenze des Möglichen zu befreien, irgendwie zu beurteilen. Zu diesem Zwecke müssen wir — da eine wiederholte systematische Untersuchung der ganzen Bevölkerung nach einheitlichen Grundsätzen ein Ding der Unmöglichkeit ist, — die schon vorhandenen statistischen Erhebungen über die Verbreitung des Kropfes bei den Rekruten, bei den Schulkindern und bei den zur Operation kommenden Kranken der chirurgischen Kliniken und Spitalabteilungen fortführen und weiter ausbauen. Dann können wir, wenn die nötige Zeit verflossen ist, das Ausmass der Erfolge der prophylaktischen und therapeutischen Massnahmen, die zurzeit in Form der Schulprophylaxe und der allgemeinen Bekämpfung des Kropfes durch jodiertes Kochsalz durchgeführt werden, mit einer gewissen Zuverlässigkeit bestimmen.

In meinem Bericht an die Kropfkommission in ihrer Sitzung vom 22. September 1923 hatte ich seinerzeit auf das wertvolle Material zur Orientierung über die Verbreitung des Kropfes aufmerksam gemacht, das in den Originalkontrollen der sanitarischen Untersuchungskommissionen zur Beurteilung der Wehrpflichtigen enthalten ist und hatte zugleich anhand von Karten die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Kommissionen in den Jahren 1921 und 22 bezüglich des Kropfes gezeigt. In früheren Zeiten waren diese Ergebnisse zur Beurteilung der allgemeinen Verbreitung der Krankheit wenig geeignet, weil sich die Angaben in den Protokollen meist auf die wegen Kropf Untauglichen beschränkten.

Seit einer Reihe von Jahren, d. h. sobald durch eine glückliche Aenderung der Arbeitsvorschriften der Kommissionen für eine eingehendere Untersuchung der Wehrpflichtigen die nötige Zeit geboten wurde, hat sich ihr Interesse sichtlich dem Kropf zugewandt, und es fand zuerst in einigen Divisionskreisen, dann, als (von 1924 ab) die eingehende Untersuchung der Schilddrüse allgemeine Vorschrift wurde, in sämtlichen Rekrutierungskreisen das unsern Aerzten so geläufige Thema Kropf verständnisvolle Bearbeitung. Bei der gründlichen Orientierung der schweizerischen Aerzteschaft in der für unser Land in so vielen Beziehungen wichtigen Kropffrage dürfen wir ruhig annehmen, dass in jeder Kommission zum mindesten ein Arzt sitzt, der in dieser Frage genau Bescheid weiss und dass wir deshalb die Erhebungen dieser Kommissionen als wertvolle Grundlage für die Beurteilung des Kropfvorkommens betrachten dürfen.

Die Untersuchung der Stellungspflichtigen nach den vom Oberfeldarzt im Einvernehmen mit der schweizerischen Kropfkommission aufgestellten Dienstvorschriften und Instruktionen gestattet uns, das Vorkommen des endemischen Kropfes bei der gesamten männlichen Bevölkerung im Alter von 19—20 Jahren, also in einer Zeit, in welcher wir annehemen können, dass die physiologischen Schul- und Pubertätsanschwellungen der Schilddrüse keine Rolle mehr spielen, fortlaufend zu kontrollieren. Sie bilden die einzige Gelegenheit, uns über die wirkliche Verbreitung des Kropfes zu orientieren. Die Untersuchungen der Schüler werden uns darüber keinen Aufschluss geben, solange wir nicht über neue Methoden verfügen, anhand deren wir die normale und pathologische Funktion einer vergrösserten Schilddrüse auseinanderhalten können. Jedenfalls zeigt die Tatsache, dass in jodreichen Gegenden, wie z. B. Chaux-de-Fonds, über 50 % der Schüler in den höheren Klassen vergrösserte Schilddrüsen aufweisen, die später zum grosen Teil zurückgehen, dass uns diese Schuluntersuchungen ein Material liefern, das zur spätern Beurteilung von Erfolgen der Jodprophylaxe gänzlich ungeeignet ist, denn wir können heutzutage nicht nachweisen, bei wie vielen mit den gleichen Anschwellungen der Schilddrüse betroffenen Schülern jodarmer Gegenden die gleichen, offenbar doch vom Jodgehalt der Nahrung gänzlich unabhängigen Ursachen diese Schwellung hervorgerufen haben. Die Operationsstatistik der Kliniken und Spitäler endlich wird nur dann für die Beurteilung der Verbreitung des endemischen Kropfes einen grösseren Wert erhalten, wenn die Zahlen nach dem Alter der Operierten und nach den Ursachen, die zur Operation geführt

haben, gesondert sind; es müssen die Alterskröpfe und die auf andere als die gewöhnliche endemische Noxe zurückzuführenden Vergrösserungen der Schilddrüse (Tumoren, Tuberkulose, Hämorrhagien, akute entzündliche Vergrösserungen usw.) ausgeschieden werden. Als zuverlässigste Grundlage zur Beurteilung der Verkropfung unserer Bevölkerung ist vorläufig also nach meiner Ansicht die genaue nach einheitlichen Instruktionen durchgeführte Untersuchung der Schilddrüse des Rekruten zu betrachten. Die schweizerische Kropfforschung ist deshalb dem Chef der Abteilung für Sanität zu Dank verpflichtet, dass er die sanitarischen Untersuchungskommissionen anwies, der Untersuchung der Schilddrüse der Stellungspflichtigen ihre besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden und sie nach einheitlichen, in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kropfkommission aufgestellten Instruktionen durchzuführen.

Die seinerzeit in einer von Prof. de Quervain präsidierten Sitzung des Enquête-Ausschusses der Kropfkommission, welcher Oberfeldarzt Oberst Hauser beiwohnte, aufgestellte Instruktion für die Beurteilung des Kropfes bei den Wehrpflichtigen lautet folgendermassen:

Anleitung zur Untersuchung der Rekruten auf Kropf.

Der Arzt stellt sich vor den ebenfalls stehenden zu Untersuchenden, achtet auf die Form seines Halses und auf das auffällige Vorhandensein von Venenerweiterungen am Halse und an der entblössten Thoraxwand. Dann lässt er den zu Untersuchenden schlucken, um so einen allfälligen tiefsitzenden Kropf sichtbar zu machen.

Sodann lässt er den zu Untersuchenden sich setzen, tritt auf die linke Seite desselben und nimmt die Messung des Halsumfanges vor. Das Bandmass wird zu diesem Zweck im Nacken oberhalb der Vertebra prominens angelegt und umschliesst die Basis des Halses bezw. den am stärksten vorspringenden Punkt desselben. Diese Messung wird zuerst bei ruhiger Atmung vorgenommen. Sodann lässt man den zu Untersuchenden mit geschlossenem Munde kräftig pressen und nimmt in gleicher Weise eine zweite Messung vor. Ein Unterschied von 2 cm und mehr zwischen den beiden Messungen erweckt Verdacht auf einen gefässreichen Kropf oder auf Kompression der Halsvenen durch die Struma, auch wenn Inspektion und Palpation während ruhiger Atmung scheinbar nur eine geringe Schilddrüsenvergrösserung erkennen lassen. Eine Umfangvermehrung von weniger als 2 cm schliesst aber Kropf nicht aus.

Zum Schlusse begibt sich der Arzt hinter den zu Untersuchenden und umgreift den Hals desselben in der Weise, dass er seine beiden Daumen an den Nacken desselben anlegt, während er mit Zeige- und Mittelfinger der beiden Hände vergleichend die beiden Schilddrüsenlappen abtastet. Lässt sich die Form der Schilddrüse so nicht ohne weiteres umschreiben, so wird die Palpation wiederholt, während der zu Untersuchende schluckt. Gelingt es nicht, den untern Pol eines vergrösserten Schilddrüsenlappens mit dem Finger deutlich abzutasten, so ist anzunehemen, dass ein tiefer Kropf besteht, auch wenn die Halsform äusserlich nur wenig verändert ist.

Als normal für die Zwecke der summarischen militärischen Beurteilung sind diejenigen Fälle aufzufassen:

a) bei denen die Rinne zwischen Trachea und seitlicher Halsmuskulatur durch ein eben fühlbares Polster ausgefüllt ist und wo der Isthmus als dünne Gewebsschicht vor der Trachea zu fühlen ist;

b) ferner diejenigen Fälle, bei denen die Schilddrüse zwar in ihrem ganzen Umfange leicht abzutasten ist,

1. wo sie aber das Halsrelief nicht sichtlich verändert,
2. sich nicht in den Thorax hinein erstreckt,
3. sich beim Pressen nicht abnorm stark aufbläht (höchstens 2 cm),
4. wo keine Atembeschwerden bei starker Anstrengung bestehen.

Die Gruppen a) und b) entsprechen den Typen I und II der Einteilung der schweizerischen Kropfkommission zu Handen der Schuluntersuchungen.

Ist die Schilddrüse ohne weiteres als gleichmässig vergrössert zu erkennen, wird die Form des Halses durch ihre Vergrösserung augenscheinlich verändert, bläht sich der Hals beim Pressen stark auf, so spricht man von diffusem Kropf. (Typus III der Anleitung der Kropfkommission).

Lassen sich in einer normalen oder einer diffus vergrösserten Schilddrüse einzelne Knoten deutlich abtasten, so ist der Fall als knotige Struma (Struma nodosa) einzutragen.

Protokollierung der Untersuchungsresultate und militärische Beurteilung der Kröpfe bezüglich Diensttauglichkeit.

a) *Eintragungen ins Dienstbüchlein.*

Die vom Standpunkt der Diensttauglichkeit normal zu bezeichnenden Typen I und II der Anleitung der Kropfkommission erhalten keine Eintragung ins Dienstbüchlein.

Die ausgesprochenen diffusen Vergrösserungen der Schilddrüse (Typus III der Anleitung der Kropfkommission), einschliesslich des sogenannten Blähhalses sind als Struma diffusa (Str. diff.) ins Dienstbüchlein einzutragen, unter Angabe des Halsumfanges und allfälliger weiterer Angaben (profunda usw.). Die Diensttauglichkeit hängt in diesen Fällen vom Sitz der Struma und von ihrem Einfluss auf die Luftröhre und die Gefässe ab. Tiefer Sitz (Struma profunda), Trachealkompression (Atemnot bei Anstrengungen) und starke Gefässentwicklung am Halse bedingen Dienstuntauglichkeit:

Knotige Strumen sind als Struma nodosa mit Angabe des Sitzes der störend wirkenden Knoten (Struma nodosa centralis, sinistra, dextra) und des Halsumfanges einzutragen (z.B. Str. nod. dext. 43).

Struma nodosa bedingt Dienstuntauglichkeit, soweit es sich nicht um kleine, nicht komprimierende Knoten handelt.

In den Fällen, in denen Struma irgendwelcher Art Dienstuntauglichkeit bedingen würde, ist der Mann auf ein Jahr zurückzustellen, wenn medikamentöse oder operative Behandlung erfolgreich zu sein verspricht und der Untersuchte sich zur Behandlung (eventuell zur Operation) bereit erklärt.

b) *Eintragungen in die Kontrollen über die sanitarische Untersuchung der Wehrpflichtigen.*

In die Kontrollen über die sanitarische Untersuchung der Wehrpflichtigen ist der Schilddrüsenbefund bei sämtlichen Rekruten einzutragen und zwar sowohl der Zustand der Schilddrüse (normal oder Art der allfälligen Vergrösserung) als auch der Halsumfänge im Ruhen und beim Pressen gemäss den obenstehenden Ausführungen; der Halsumfang beim Pressen ist in Klammern beizufügen.

Beispiele: 1. H. normal 38 (39,5).
2. Str. diff. 42 (44).
Str. diff. prof. 40 (41,5).
Str. diff compr. 41 (43,5).
3. Str. nod. dext. 43 (45).

* * *

Es ist aus der Anleitung ohne weiteres ersichtlich, dass sie lediglich nach praktischen Gesichtspunkten aufgestellt ist. In der Diskussion, die der endgültigen Fassung voranging, wurde das Postulat aufgestellt, es möchte wie bei den Schüleruntersuchungen die Oberfläche der Schilddrüse ausgemessen werden, weil nur die Ausmessung eine nachträgliche Kontrolle ermögliche. Dieses Po-

stulat wurde aber von den Kommissionsmitgliedern, die im Rekrutierungswesen grössere Erfahrung hatten, bekämpft, weil dadurch die Untersuchungen einerseits zu zeitraubend und anderseits vom praktischen militärischen Standpunkt aus unzuverlässig würden, da ein kleiner Knoten, welcher die Masse kaum beeinflusst, je nach seinem Sitze nicht nur die Militärtauglichkeit, sondern auch die zivile Arbeitsfähigkeit und die Gesundheit ungünstiger beeinflussen kann, als grosse Knoten, wenn sie günstig liegen und nicht zu hart sind. Zudem wäre eine spätere Nachkontrolle nur bei einem Teil der Untersuchten, den Diensttauglichen, möglich und auch da nur unter grossen Schwierigkeiten.

Aus den Berichten der Divisionsärzte geht hervor, dass die Kropfuntersuchungen nach dieser Anleitung ohne grossen Zeitverlust (bei geübten Untersuchern etwa eine halbe Minute pro Mann) vor sich geht.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind, nach Bezirken in Prozentzahlen berechnet, in den folgenden Tabellen I—IV enthalten. Die Zahlen sind Durchschnittszahlen aus den beiden Jahresergebnissen von 1924 und 1925 und sind auf je 100 Stellungspflichtige berechnet.

Wie aus der Tabelle I hervorgeht, ist der Kropf in unserem Lande gegenwärtig ausserordentlich stark verbreitet; in einigen Bezirken der grossen Kropfzentren finden wir Zahlen bis 80% und sogar darüber. Wenn man frühere Untersuchungsergebnisse damit vergleicht, so muss man sich zur Annahme veranlasst fühlen, dass die Verbreitung in neuerer Zeit zugenommen hat. Aus der Tabelle II geht aber im Vergleich mit früheren Zusammenstellungen deutlich hervor, dass die Intensität der Endemie, die Zahl der schweren Kröpfe, in der gleichen Zeitspanne eine entschiedene Abnahme erfahren hat. In 83 Bezirken (von 186) fanden sich keine Stellungspflichtigen, die wegen Kropf vom Dienst befreit werden mussten, in 24 weiteren Bezirken erreichte die Zahl der wegen Kropf zurückgewiesenen nicht 1 vom Hundert. Die Durchschnittszahl der wegen Kropf hülfsdiensttauglich oder untauglich erklärten Stellungspflichtigen ist 1,3%, eine gegen frühere Zeiten sehr kleine Zahl, dabei sind die Tauglichkeitsbestimmungen, die den schwierigeren Ausbildungszielen für die moderne Kriegführung angepasst werden mussten, in den letzten Jahren bedeutend strenger geworden.

Auch in der Schweiz ist also, wie aus einigen anderen vom Kropf heimgesuchten Ländern übereinstimmend berichtet wird, die Schwere der Epidemie zurückgegangen. Das, was wir aus unseren

Gesamtzahlen

der bei den Aushebungen von 1924 und 1925 gefundenen Stellungspflichtigen mit Kropf.

Zürich	%
Dielsdorf	34,1
Zürich	34,3
Affoltern	36,7
Bülach	45,9
Andelfingen	50,6
Winterthur	53,4
Meilen	59,2
Uster	62,8
Horgen	63,2
Pfäffikon	74,6
Hinwil	82,4

Bern	%
Pruntrut	11,4
Ob. Simmental	24,2
Laufen	25,1
Delémont	25,4
Signau	27,9
Konolfingen	30,0
Moutier	30,5
Aarberg	31,0
Laupen	31,6
Fres. Montagnes	31,8
Bern	32,4
Erlach	34,0
Saanen	34,4
Interlaken	34,6
Frutigen	39,0
Biel	42,5
Courtelary	42,8
Oberhasli	43,0
Büren	44,2
Seftigen	44,5
Nd. Simmental	47,4
Neuveville	47,7
Aarwangen	48,7
Nidau	50,2
Burgdorf	50,6
Schwarzenburg	50,9
Trachselwald	53,7
Thun	53,8
Wangen	56,2
Fraubrunnen	64,8

Luzern	%
Hochdorf	32,0
Sursee	34,3
Willisau	45,2
Luzern	48,2
Entlebuch	50,6

Uri	%
	41,0

Obwalden	%
	53,9

Nidwalden	%
	37,4

Schwyz	%
Einsiedeln	15,4
March	17,3
Schwyz	18,5
Höfe	18,6
Küssnacht	22,0
Gersau	24,8

Glarus	%
	41,1

Zug	%
	45,4

Fribourg	%
La Veveyse	16,2
Gruyère	25,0
See	28,3
La Broye	36,0
Sense	39,2
Sarine	46,2
Glâne	58,0

Solothurn	%
Lebern	17,0
Thierstein	20,7
Balsthal-Gäu	21,8
Balsthal-Tal	22,1
Solothurn	22,5
Dorneck	24,8
Kriegstetten	26,1
Bucheggberg	26,6
Olten	30,9
Gösgen	33,9

Baselstadt	%
	20,6

Baselland	%
Liestal	13,7
Sissach	20,7
Arlesheim	21,9
Waldenburg	26,5

Schaffhausen	%
Reiath	39,8
Schaffhausen	45,1
Unt. Klettgau	45,1
Schleitheim	46,4
Ob. Klettgau	49,7
Stein	52,8

Appenzell A.-Rh.	%
Mittelland	60,9
Hinterland	61,8
Vorderland	63,6

Appenzell I.-Rh.	%
	67,4

St. Gallen	%
St. Gallen	35,5
Wil	43,9
Werdenberg	46,8
Rorschach	48,3
Gossau	49,8
Sargans	51,2
Unt. Rheinthal	55,8
Ob. Toggenbg.	56,7
See	61,3
Neu-Toggenbg.	64,0
Unt. Toggenbg.	68,1
Gaster	68,6
Ob. Rheinthal	68,8
Alt-Toggenbg.	69,4

Graubünden	%
Münsterthal	22,5
Maloja	26,4
Imboden	26,7
Ob. Landquart	28,0
Albula	28,4
Bernina	29,8
Inn	30,3
Plessur	32,3
Moësa	32,5
Vorderrhein	33,9
Hinterrhein	35,0
Unt. Landquart	36,8
Heinzenberg	40,3
Glenner	43,1

Aargau	%
Brugg	22,5
Lenzburg	28,2
Kulm	31,8
Zofingen	32,0
Baden	34,3
Rheinfelden	34,5
Aarau	35,4
Zurzach	35,8
Laufenburg	37,0
Bremgarten	59,7
Muri	73,0

Thurgau	%
Bischofszell	38,1
Arbon	39,5
Kreuzlingen	48,5
Diessenhofen	60,6
Münchwilen	62,0
Weinfelden	64,4
Steckborn	68,6
Frauenfeld	69,6

Tessin	%
Blenio	7,7
Leventina	8,0
Mendrisio	8,5
Vallemaggia	8,7
Lugano	16,1
Bellinzona	17,4
Locarno	21,5
Riviera	27,4

Vaud	%
Grandson	5,7
Yverdon	5,7
La Vallée	9,7
Nyon	11,3
Pays d'Enhaut	11,7
Aubonne	11,7
Cossonay	12,8
Orbe	13,4
Rolle	13,9
Morges	15,6
Echallens	16,3
Lavaux	22,0
Moudon	22,6
Lausanne	23,4
Oron	23,7
Payerne	26,0
Aigle	26,2
Avenches	29,0
Vevey	29,6

Valais	%
Goms	9,3
Lenk	16,1
Raron	16,8
Visp	17,6
Brig	29.3
Sierre	41,2
Hérens	51,1
Sion	56,3
Conthey	57,8
Monthey	60,5
Martigny	61,8
Entremont	72,1
St-Maurice	80,4

Neuchâtel	%
Le Locle	12,9
Val-de-Travers	16,3
Chaux-de-Fds.	21,7
Neuchâtel	22,4
Boudry	24,7
Val-de-Ruz	27,3

Genève	%
	25,8

Tabelle IV

Struma nodosa

bei den Stellungspflichtigen der Jahre 1924 und 1925.

Zürich	%
Zürich	9,9
Horgen	12,9
Affoltern	13,2
Winterthur	16,8
Meilen	17,5
Uster	19,8
Dielsdorf	21,3
Andelfingen	22,6
Pfäffikon	28,2
Bülach	32,0
Hinwil	38,4

Bern	%
Freibergen	0
Pruntrut	0,7
Delémont	1,6
Moutier	4,5
Konolfingen	6,2
Biel	7,6
Neuveville	7,9
Courtelary	8,6
Aarwangen	9,4
Bern	11,3
Trachselwald	12,0
Interlaken	12,4
Nidau	12,5
Wangen	12,9
Büren	13,2
Ob. Simmental	14,2
Signau	14,2
Erlach	14,3
Seftigen	14,8
Saanen	15,1
Laufen	15,5
Fraubrunnen	16,0
Schwarzenburg	19,3
Laupen	19,6
Oberhasli	20,9
Aarberg	21,1
Thun	24,7
Frutigen	25,7
Burgdorf	25,9
Nd. Simmental	33,5

Luzern	%
Luzern	17,6
Entlebuch	21,8
Sursee	22,7
Hochdorf	24,2
Willisau	31,6

Uri	%
	31,4

Obwalden	%
	15,1

Nidwalden	%
	6,7

Schwyz	%
Einsiedeln	8,3
Schwyz	9,8
March	11,2
Höfe	11,3
Küssnacht	14,1
Gersau	19,4

Glarus	%
	14,8

Zug	%
	14,5

Fribourg	%
La Veveyse	4,4
See	9,0
Gruyère	9,1
Sarine	9,3
La Broye	14,8
Sense	18,6
Glâne	20,5

Solothurn	%
Lebern	1,9
Kriegstetten	3,6
Bucheggberg	4,5
Solothurn	5,6
Balsthal-Gäu	7,1
Balsthal-Tal	8,2
Olten	13,6
Thierstein	14,2
Gösgen	15,0
Dorneck	15,6

Baselstadt	%
	2,2

Baselland	%
Liestal	2,7
Arlesheim	3,3
Sissach	5,0
Waldenburg	7,9

Schaffhausen	%
Reiath	5,8
Schleitheim	8,9
Schaffhausen	9,9
Unt. Klettgau	10,5
Ob. Klettgau	11,8
Stein	12,9

Appenzell A.-Rh.	%
Mittelland	20,3
Hinterland	21,1
Vorderland	22,8

Appenzell I.-Rh.	%
	23,0

St. Gallen	%
Wil	11,2
St. Gallen	13,4
Ob. Toggenbg.	13,8
Werdenberg	18,6
Sargans	21,8
Unt. Toggenbg.	22,1
Neu-Toggenbg.	23,1
Alt-Toggenbg.	23,5
See	23,7
Gaster	23,8
Rorschach	24,4
Gossau	25,2
Unt. Rheinthal	29,3
Ob. Rheinthal	49,2

Graubünden	%
Münsterthal	0
Hinterrhein	3,3
Maloja	4,4
Albula	5,8
Plessur	7,1
Glenner	7,8
Imboden	8,0
Heinzenberg	8,2
Vorderrhein	8,9
Inn	9,8
Bernina	11,6
Ob. Landquart	12,2
Unt. Landquart	19,5
Moësa	21,3

Aargau	%
Brugg	3,9
Lenzburg	8,6
Kulm	9,5
Zurzach	10,1
Laufenburg	12,4
Rheinfelden	12,7
Aarau	12,7
Zofingen	14,3
Baden	17,6
Bremgarten	26,1
Muri	33,4

Thurgau	%
Bischofszell	11,7
Kreuzlingen	14,0
Arbon	15,0
Weinfelden	19,6
Münchwilen	20,8
Diessenhofen	23,0
Steckborn	30,5
Frauenfeld	33,8

Tessin	%
Mendrisio	0,8
Lugano	1,7
Leventina	2,0
Blenio	2,5
Bellinzona	4,2
Vallemaggia	4,3
Locarno	7,2
Riviera	8,8

Vaud	%
Aubonne	0,6
Rolle	0,7
La Vallée	1,0
Nyon	1,8
Lavaux	2,0
Cossonay	2,1
Morges	2,6
Grandson	2,7
Yverdon	3,7
Lausanne	3,8
Orbe	4,0
Vevey	6,3
Moudon	6,7
Pays d'Enhaut	7,0
Oron	7,6
Avenches	10,2
Echallens	10,7
Payerne	11,7
Aigle	14,2

Valais	%
Goms	1,3
Raron	2,0
Lenk	3,2
Hérens	3,3
Visp	3,8
Brig	5,7
Sion	7,1
Sierre	7,2
Monthey	10,1
Entremont	10,2
Martigny	11,2
Conthey	12,2
St-Maurice	19,5

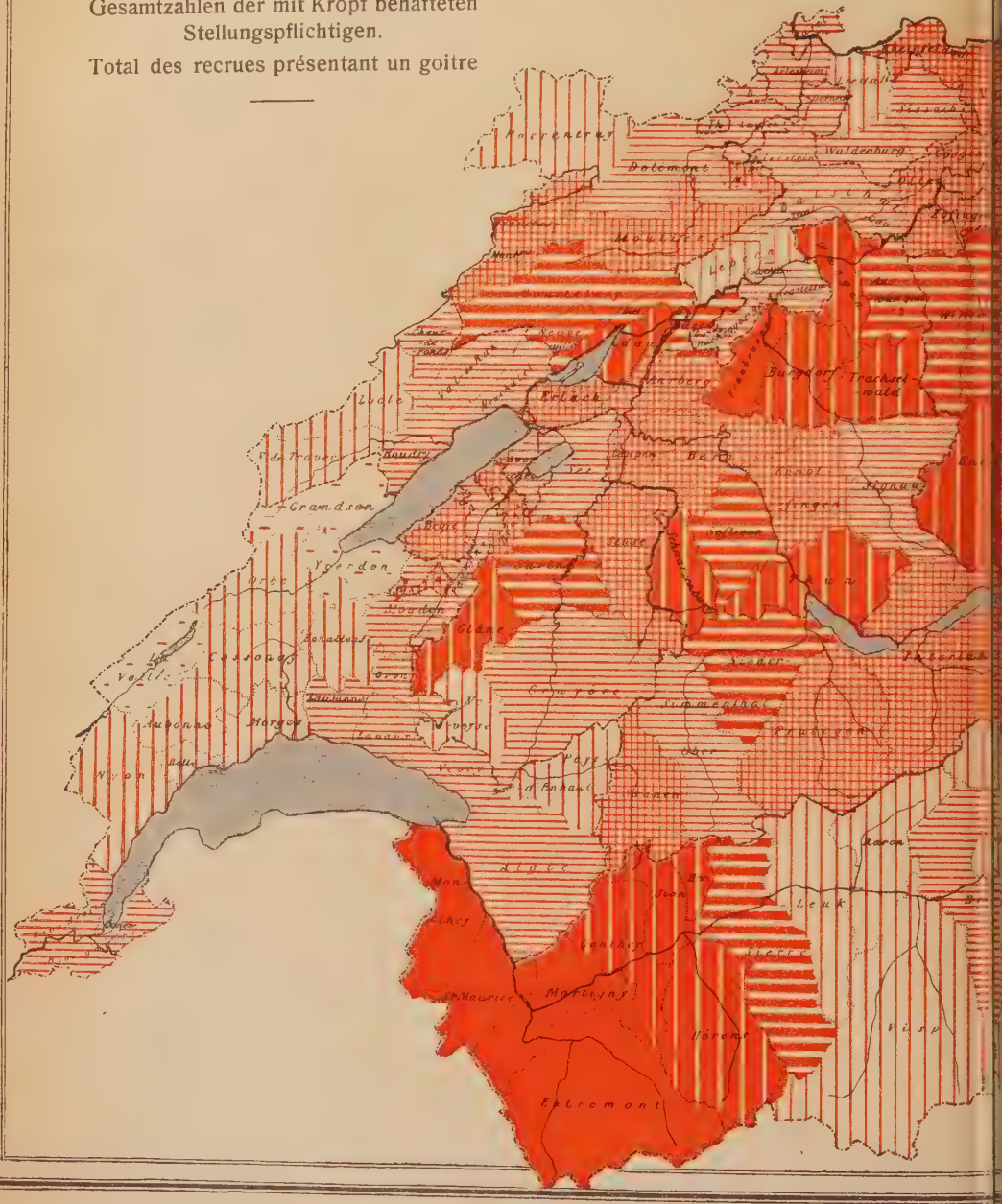
Neuchâtel	%
Val-de-Travers	1,2
Le Locle	1,7
Neuchâtel	2,3
Chaux-de-Fonds	3,1
Boudry	4,5
Val-de-Ruz	4,7

Genève	%
	5,0

Der endemische Kropf bei den Stellungspflichtigen der Jahre 1924/25.

Gesamtzahlen der mit Kropf behafteten Stellungspflichtigen.

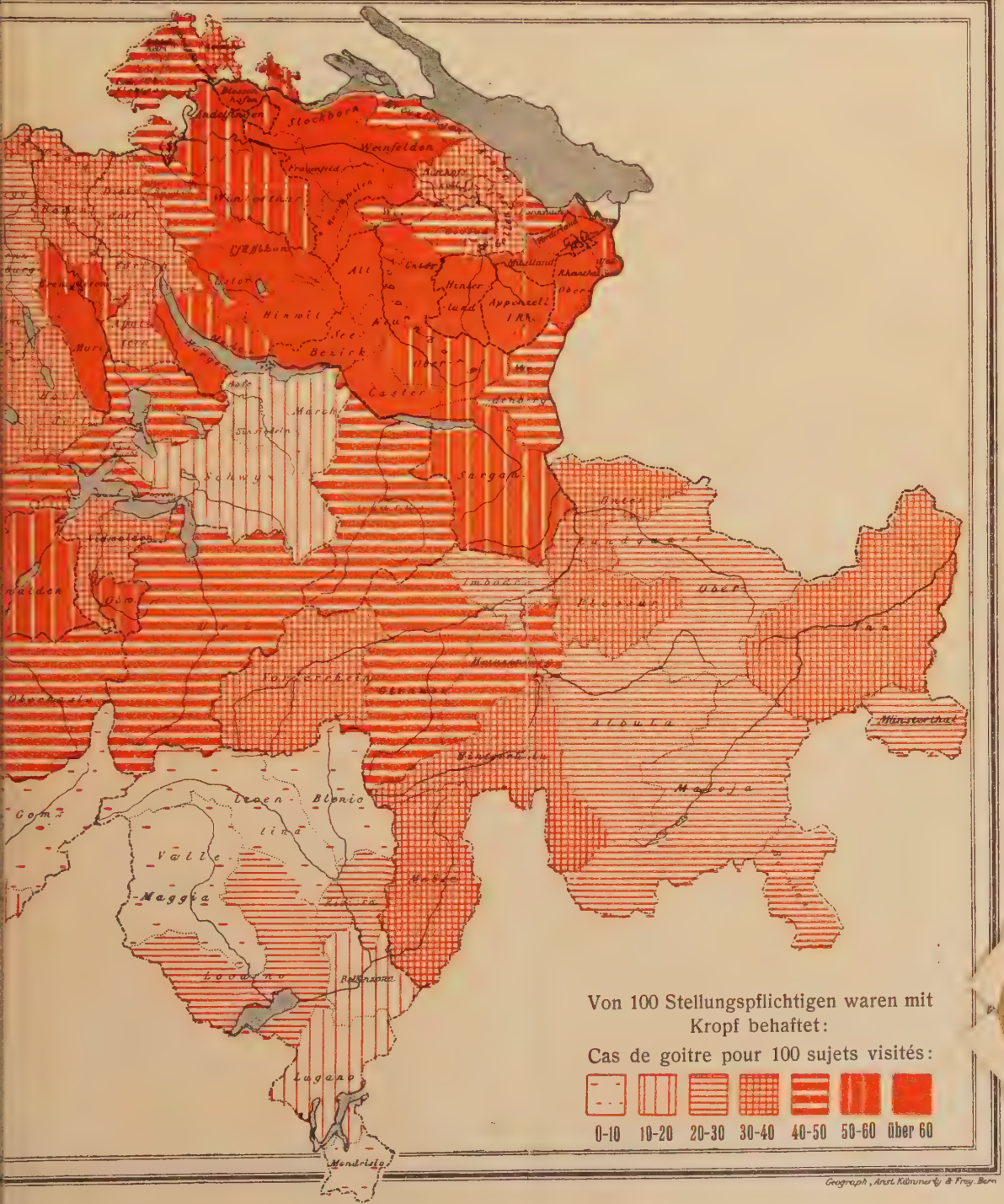
Total des recrues présentant un goitre



Dr. O

Le Goitre endémique chez les recrues des années 1924/25.

No. 1



Von 100 Stellungspflichtigen waren mit Kropf behaftet:

Cas de goitre pour 100 sujets visités:

0-10 10-20 20-30 30-40 40-50 50-60 über 60

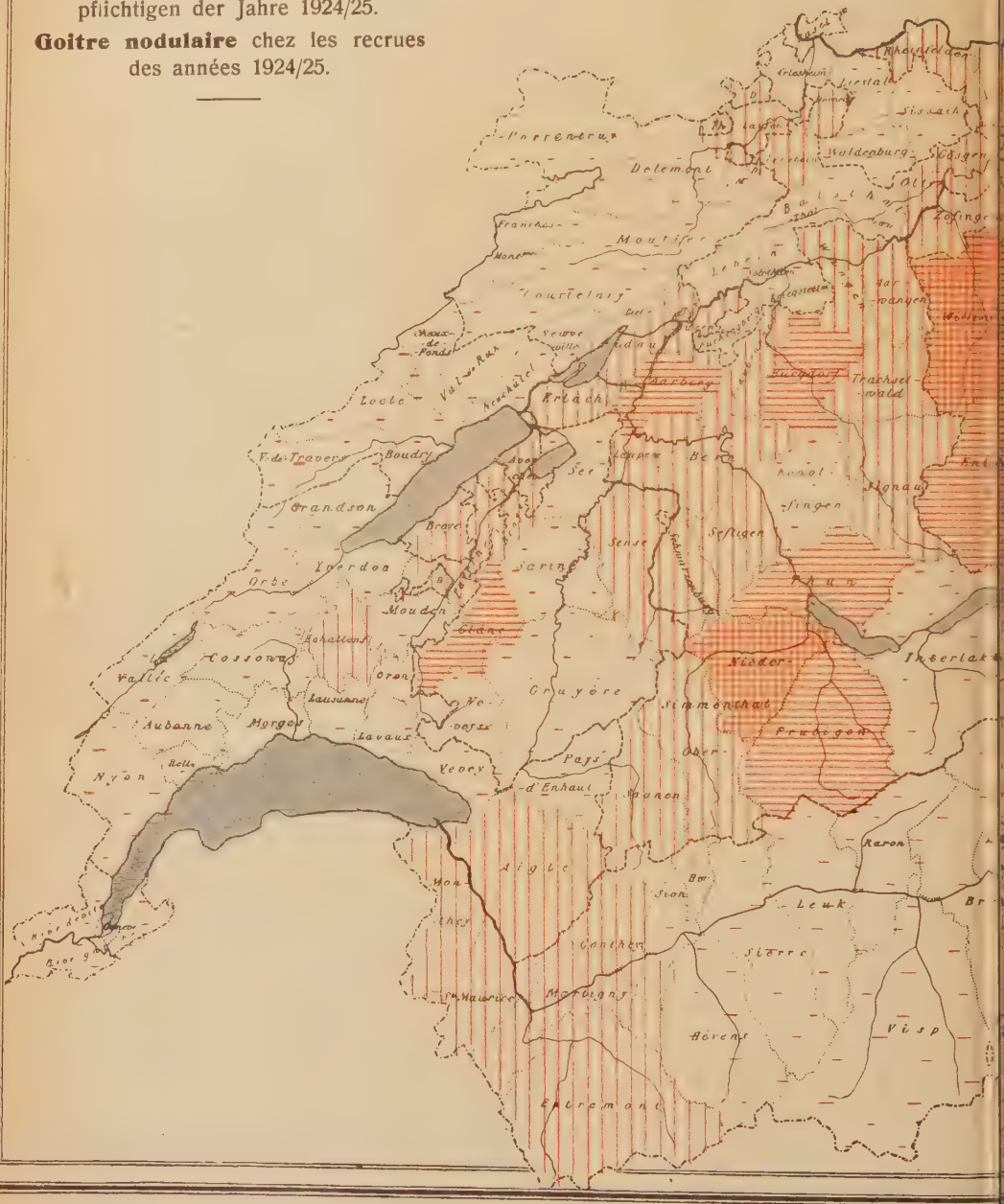
Geograph. Anst. Kümmerly & Frey. Bern

er, eidg. Gesundheitsamt.

Der endemische Kropf bei den Stellungspflichtigen der Jahre 1924/25.

Struma nodosa bei den Stellungspflichtigen der Jahre 1924/25.

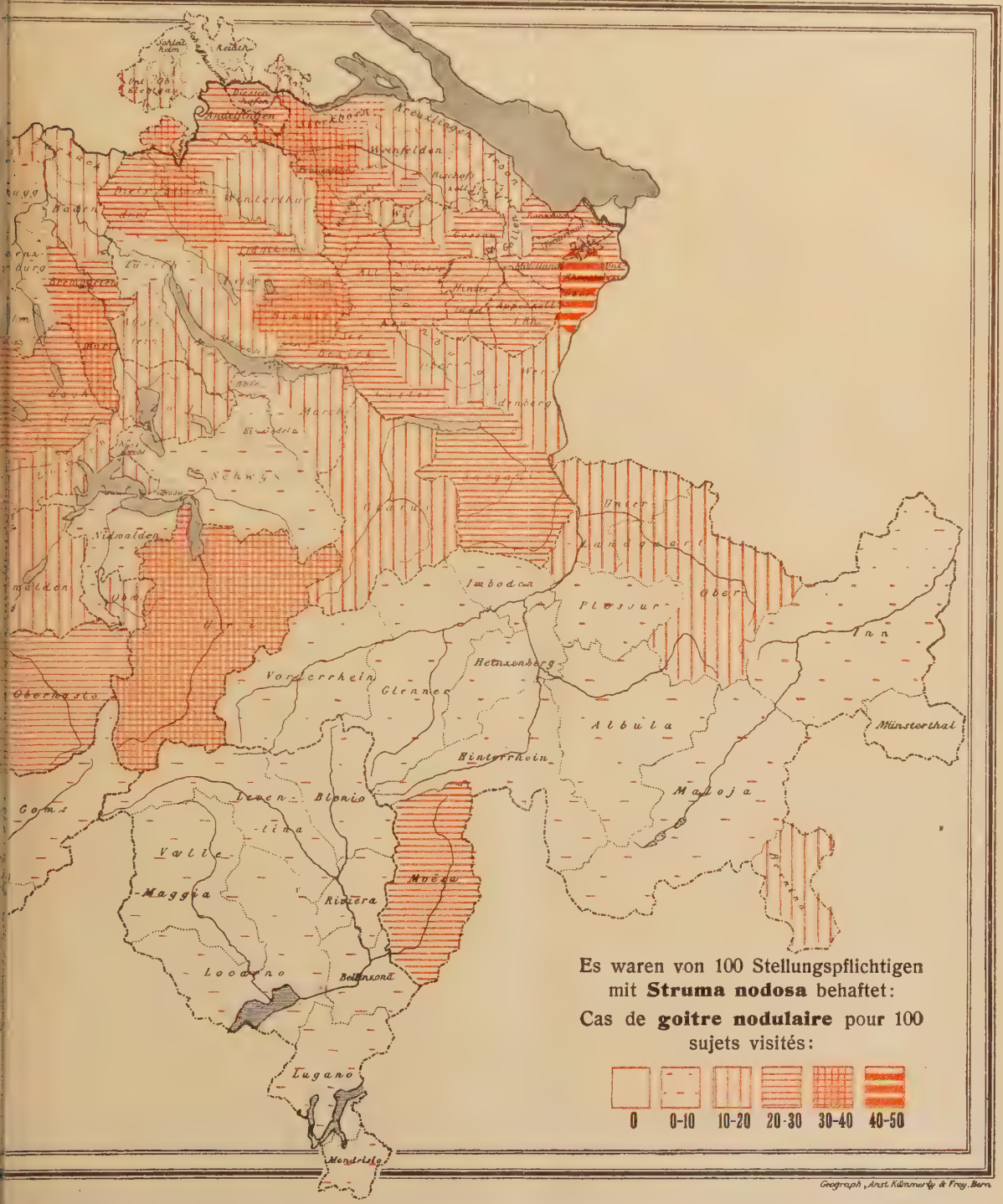
Goitre nodulaire chez les recrues des années 1924/25.



Dr. Otto Stin

Le Goitre endémique chez les recrues des années 1924/25.

No. 2



g. Gesundheitsamt.

Erinnerungsbildern hervorholen, wenn vom Gebirgskropf gesprochen wurde, die abnormen Formen und Grössen der Kröpfe, fängt an selten zu werden. Es sind auch nicht unsere Gebirgsgegenden, welche die hohen Zahlen der wegen Kropf vom Dienst befreiten Stellungspflichtigen liefern, sondern im Gegenteil die niedrig gelegenen Landstriche und dabei hauptsächlich die in der Hochebene gelegenen grossen Kropfzentren.

Zwei in die Augen springende Bilder der mit der tieferen Lage zunehmenden Kropfhäufigkeit weisen das Rhonetal bis Martigny und das Rheintal bis zum Bodensee auf. Sie können als untrügliche Belege für die von Prof. Galli-Valerio schon früher gemachten Beobachtungen gelten, dass die Verkropfung mit dem Absteigen der Flussläufe zunehme. Zugleich zeigen uns aber wieder Tabelle und Karte Nr. 2, dass die Intensität der Endemie, die Schwere der Kropfform, umgekehrt läuft. Im Wallis z. B. weisen die höchstgelegenen Bezirke 9,3 bis 17,6 % mit Kropf Behaftete auf, während die tiefgelegenen deren bis 80 % haben. Zum Waffendienst wegen Kropf untauglich war aber in den tiefergelegenen Bezirken kein einziger Stellungspflichtiger; erst in den hochgelegenen Bezirken mit den für den Kanton Wallis niedrigsten Gesamtkropfzahlen musste ein gewisser Prozentsatz der Leute zurückgewiesen werden. Eine gewisse Aehnlichkeit zeigen auch die Verhältnisse am Rhein, soweit er Bündner und St. Galler Gebiet durchläuft. Die Gesamtzahlen der Verkropften sind in diesem Teil des Flusslaufes sehr hoch, bis 69 %, aber von den 56 % kropfbehafteten Stellungspflichtigen des Bezirkes Unterrheintal musste keiner, von den 69 % des Bezirkes Oberrheintal nur 1,2 % zurückgewiesen werden.

In der Hochebene gehen Verkropfung und Dienstuntauglichkeit wegen Kropf deutlich parallel. Die grossen Kropfzentren in der Zentralschweiz (Luzern und südlicher Aargau) und in der Ostschweiz (südöstlicher Teil des Kantons Zürich, westliche Teile der Kantone Thurgau und St. Gallen) weisen die grössten Prozentzahlen an (wegen Kropf) Dienstuntauglichen auf.

In den Voralpen ist diese Gesetzmässigkeit weniger ausgesprochen. In den Voralpengebieten der Kantone Bern und Luzern sind die Prozentzahlen der Verkropften hoch (bis ca. 50%), die Zahl der Dienstuntauglichen entsprechend (bis 5,3%). Dagegen ist in dem schwer verkropften Kanton Appenzell (60,9 bis 67,4%) die Zahl derjenigen, die wegen Kropf zurückgewiesen wurden, verhältnimässig klein (0,5 bis 1%).

Ich habe zum Zwecke einer raschen Orientierung die Ergebnisse der Kropfuntersuchungen in zwei Karten eingetragen. Die Karte Nr. 1 ist anhand der Gesamtzahlen der Stellungspflichtigen, bei denen Veränderungen der Schilddrüse vorgefunden wurden, Karte Nr. 2 nach den Zahlen der mit Struma nodosa Behafteten erstellt. Es schien mir von grösster Wichtigkeit, einmal die Verbreitung der Knotenkröpfe festzustellen. Die Bevölkerung unserer typischen Endemiegegenden machte schon immer einen Unterschied zwischen dem Knotenkropf und der diffusen Anschwellung der Schilddrüse, und man stösst noch jetzt auf lebhaften Protest, wenn man einem Patienten sagt, er habe einen Kropf, während er der Meinung ist, «nur» einen «dicken Hals» zu haben, und diese Meinung damit belegt, dass kein Knoten in seinem dicken Hals zu fühlen sei. Dieser Laienstandpunkt wird neuerdings gestützt durch die Auffassung der Pathologen, dass die Knoten in der Struma nodosa als Adenome, als echte Geschwülste, zu betrachten seien. Vielleicht wagt man es eines Tages, noch weiter zu gehen und das Adenom der Schilddrüse, wie das schon für die andern Neubildungen dieses Organs geschehen ist, von dem für die moderne Wissenschaft zu allgemeinen und zu vagen Begriff Kropf abzutrennen.

Das Adenom der Schilddrüsen ist sehr wahrscheinlich auch aetiologisch anders zu bewerten als die diffuse Struma. Anhaltspunkte für diese schon von verschiedenen Seiten (Mc Carrison u. A.) geäusserte Ansicht liefert die Uebersicht über die Verbreitung der Struma nodosa, die in der zweiten Karte veranschaulicht ist. Während die noch in der letzten Sitzung der Kropfkommission geäusserte Ansicht, die etwas überraschende Kropfhäufigkeit einiger Bezirke der französischen Schweiz rühre von den dort ansässigen «Confédérés de la Suisse allemande» her, im ganzen genommen der Grundlage entbehrt, trifft sie bezüglich der Herkunft der verhältnismässig wenigen nodösen Strumen nicht weit daneben. Die Besitzer dieser Strumen tragen zum grossen Teil deutschschweizerische Namen, die deutlich auf ihre Herkunft aus unseren Endemiegegenden hinweisen. Es handelt sich dabei nicht etwa nur um kropfige Zugewanderte. Wenn man weiss, wie viele Deutschschweizer, ganz besonders die Berner Bauern, die seit langer Zeit in diesen Gegenden wohnen, ihre Sitten und Gebräuche, namentlich auch ihre Ernährungsweise, durch viele Generationen hindurch bewahrt haben, so kann man für die Disposition zu einer bestimmten Kropfform, die sich von derjenigen der ursprünglichen Landeseinwohner unterscheidet, eine Erklärung fin-

den. Ob man die in der Aetiologie des Kropfes oft erwähnte Heredität, für welche gerade solche Familien, die aus Endemiegebieten in kropffreie Gegenden verpflanzt wurden, als Belegmaterial dienen müssen, nicht eher als ein konservatives Festhalten an der hergebrachten Lebensweise interpretieren sollte, könnte gerade in den verhältnismässig kleinen und leicht übersehbaren Landstrichen des Neuenburger und Berner Jura ohne grosse Schwierigkeiten entschieden werden.

Gewisse Gegenden zeigen ein auffallendes Parallelgehen von Kropf überhaupt und Knotenkropf im besonderen, bei anderen wieder gehen die Zahlen weit auseinander. Der Kanton Uri weist auf 41,0 % Gesamtverkropfung 31,4 % nodöse Strumen auf; dagegen sind z. B. in dem ebenfalls im Hochgebirge gelegenen bündnerischen Bezirk Glenner von 43,1 % Schilddrüsenvergrösserungen nur 7,8 % mit Knoten durchsetzt, im Walliser Bezirk Hérens von 51,1 % sogar nur 3,3 % u. s. f.

Bezüglich der Schwere der Kröpfe scheinen noch grössere Unterschiede zu bestehen. Ich habe erwähnt, dass in 83 von insgesamt 186 Bezirken in den Jahren 1924 und 1925 keine Dienstbefreiungen wegen Kropf stattfanden und dass sie in weiteren 24 Bezirken unter 1 % blieben. Die Gesamtzahl der wegen Kropf als zum Waffendienst untauglich erklärten Stellungspflichtigen betrug 1,3 %, während sie im Jahre 1886 noch 11,4, im Jahre 1891 noch 8,7 % aller definitiv Beurteilten betrug (Hunziker). Es ist wohl kein Zufall, dass mit dem grossen wirtschaftlichen Aufschwung, den die Schweiz im Beginn des zweiten Jahrzehnts des jetzigen Jahrhunderts zu verzeichnen hatte, auch die schweren Formen des Kropfes abnahmen (1911 und 1912 je 2,9 % wegen Kropf Untaugliche); die Erklärung für dieses Verhalten ergibt sich zwanglos aus der für jene Zeit nachgewiesenen Verbesserung der Lebenshaltung grosser Bevölkerungskreise.

* * *

Es durfte angenommen werden, dass die exakten Untersuchungen der Rekrutierungskommissionen über einige Punkte, die im Schosse der Kropfkommission gelegentlich zu Diskussionen geführt hatten, Aufschluss bringen würden. Zur endgültigen Abklärung der vielumstrittenen Frage der Kropfverhältnisse im freiburgisch-waadtländischen Grenzgebiet liess das Eidgenössische Gesundheitsamt durch einen ihm von der chirurgischen Klinik der Universität Bern zur Verfügung gestellten Spezialisten noch be-

Kropfhäufigkeit im Grenzgebiet der Kantone Freiburg u. Waadt, nach Dr. G. Décoppet.

sondere Untersuchungen neben denen der offiziellen Rekrutierungskommission anstellen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der obigen Kartenskizze dargestellt. Es ist daraus zu ersehen, dass die Annahme, der Kropf höre an der Westgrenze des Kantons Freiburg auf und der mit dem angeblich jodhaltigen Salz aus den Salinen von Bex versorgte Kanton Waadt sei kropffrei, nicht zutrifft, sondern dass die Bewohner der in Freiburger Gebiet eingeschlossenen waadtländischen Enklaven — die sich in der Ernährungsweise wenig von der Freiburger Bevölkerung unterscheiden — reichlich verkropft sind. Es sei bemerkt, dass die waadtländischen Mitglieder der Kropfkommission schon lange darauf aufmerksam gemacht hatten, dass das Salz von Bex nicht jodhaltig und der Kanton Waadt nicht kropffrei sei.

Natürlicherweise wandte sich die Aufmerksamkeit auch der Frage zu, wie die in der Literatur fast berühmt gewordenen kropf-

freien bezw. kropfarmen Ortschaften und Gegenden im Vergleich zu den kropfreichen in der kritischen Beurteilung ihrer jungen Männer durch die Rekrutierungskommissionen abschneiden würden. Und da wurden nun ziemlich überraschende Verhältnisse gefunden, die eine Revision der als Stütze der Jodmangelätiologie geltenden Untersuchungen nahelegen.

Th. v. Fellenberg hat seinerzeit die grosse Arbeit auf sich genommen, die Verteilung des Jods in der Umwelt anhand eingehender Untersuchungen der verschiedenen Materialien zu erforschen. Er hat dabei unter anderem auch eine Reihe von Nahrungsmitteln aus angeblich kropffreien oder kropfarmen Ortschaften einerseits und kropfreichen anderseits analysiert und bei den erstern einen hohen, bei den letztern einen niedrigen Gehalt an Jod gefunden. Damit hat er für die Annahme, dass der Kropf auf einen Mangel an Jod in der Nahrung zurückzuführen sei, eine scheinbar sichere Basis geschaffen.

v. Fellenberg hat zu seinen vergleichenden Untersuchungen die nach seiner Meinung vom Kropf verschonte Jura-Ortschaft La Chaux-de-Fonds und das stark vom Kropf heimgesuchte Emmentaler Dorf Signau gewählt, ferner im Aargauer Jura die Ortschaften Effingen, Hornussen, Kaisten und Hunzenschwil, von denen das erste kaum, das zweite etwas mehr, das dritte und vierte stark vom Kropf befallen waren. Diese Einreihung trifft nun nach den Angaben der Rekrutierungskommission nicht überall zu, zum mindesten nicht bei den zwanzigjährigen jungen Männern aus diesen Ortschaften. La Chaux-de-Fonds ist danach durchaus nicht kropffrei oder besonders kropfarm, wie anderseits Signau auch nicht übermässig vom Kropf befallen ; in der beigegebenen Karte Nr. 1 mussten sie sogar in die gleiche Kategorie, 20—30%, eingereiht werden (La Chaux-de-Fonds weist 21%, Signau 28% mit Kropf behaftete Rekruten auf). Auch Effingen ist nicht kropffrei.

Es sind also wohl Unterschiede in der Verkropfung der von v. Fellenberg zum Vergleich gewählten Ortschaften vorhanden, sie sind aber z. B. bei Chaux-de-Fonds (jodreich) und Signau (jodarm) so klein, dass diese Orte wie auch die betreffenden Bezirke sich zur Gegenüberstellung zum Zwecke, die Jodmangelätiologie zu stützen, nicht eignen. Grössere Unterschiede äussern sich erst im Charakter der Schilddrüsenvergrösserungen : Chaux-de-Fonds hat 2,7 %, Signau 10,7 % nodöser Strumen. Wenn wir also schädigenden Einfluss eines Joddefizits auf die Schilddrüse annehmen wollen, so müssen wir die Einschränkung machen, dass nicht die Vergrösserung der Schilddrüse, die auch bei Kindern jodreicher

Gegenden (Chaux-de-Fonds in über 50%) zu konstatieren ist, vom Jodmangel abhängt, sondern erst die degenerativen Prozesse in der Schilddrüse, die Bildung der Adenome.

Bei der Beurteilung der vermeintlichen Grundlagen der Jodmangelätiologie der endemischen Struma wird übrigens ein weiterer grosser Fehler gemacht, indem nicht darauf geachtet wird, dass sich die Fellenberg'schen Untersuchungen auf Nahrungsmittel, wie sie vom Markte kommen und nicht auf die Speisen beziehen, welche die Hausfrau auf den Tisch stellt. Müssen schon die Untersuchungen über die in einer Ortschaft gewachsenen Nahrungsmittel als eine in unserem Zeitalter des Verkehrs unzureichende Basis zur Beurteilung der Ernährung ihrer Bevölkerung bezeichnet werden, so sind sie für die Begutachtung der tatsächlich verzehrten Nahrungsmittel, d. h. der auf den Tisch kommenden Speisen, noch viel weniger beweisend.

Prof. Gigon hat uns in seinen Arbeiten über Volksernährung ein Vorbild geschaffen, wie derartige Untersuchungen auszuführen sind. Er hat den breitgetretenen Pfad der sogenannten wissenschaftlichen Ernährungslehre verlassen und ist ins praktische Leben hinuntergestiegen. Für seine Nährwertbestimmungen hat er sich statt der Lehrbuchangaben über Nahrungsmittel die fertigen Speisen vom Familientisch verschiedener Bevölkerungskreise geholt, statt der offiziellen Index- und Marktberichte die Haushaltungsbücher dieser Familien zu Rate gezogen.

Bevor wir entsprechende Untersuchungen über den Jodgehalt von tischfertigen Speisen — nicht von den auf dem Markte gekauften Nahrungsmitteln, die zum grossen Teil nie in rohem Zustande genossen werden — besitzen, können wir nicht im Ernste darüber diskutieren, ob der Jodmangel die Ursache des Kropfes ist.

In dem kleinen Gebiete, das unser Land umfasst, stossen bekanntlich vier Sprachgebiete aufeinander. Schweizer deutscher, französischer, italienischer und rhätoromanischer Zunge leben nebeneinander, aber mit der Sprache haben sie ihre Eigenart und ihre Sitten bewahrt. Auch die Art der Ernährung, hauptsächlich die Zubereitung der Speisen, ist in den vier Sprachgebieten verschieden. Ich habe schon früher darüber geschrieben, wie lohnend es sein müsste, gerade in unserem Lande, wo die Gegensätze nahe bei einander sind, vergleichende Studien über die Volksernährung und die Folgen ihrer Fehler anzustellen. Diese Studien müssten aber nicht nur in wissenschaftlichen Instituten, sondern auch in den Haushaltungen der verschiedenen Sprachgebiete gemacht werden.

Wenn wir in die dem Forscher wenig geläufigen Geheimnisse der Küche eindringen, so sehen wir vor allem in der deutschen Schweiz, dass gewisse Nahrungsmittel bei ihrer Zubereitung in einer Weise misshandelt werden, dass mit ihrem ursprünglichen Gehalt an irgendwelchen Stoffen gar nicht mehr gerechnet werden kann; es betrifft das besonders eine Anzahl als jodreich und vitaminreich bekannter Nahrungsmittel.

Um nur ein Beispiel zu erwähnen, gebe ich die Vorschrift für die Zubereitung des Spinats, die im Kochbuch einer bekannten deutsch-schweizerischen Haushaltungsschule aufgeführt ist: «Der Spinat wird gewaschen, in siedendem Salzwasser kurze Zeit gekocht, d. h. gebrüht, dann auf den Durchschlag gegeben, hierauf in viel kaltem Wasser abgekühlt. Nun wird er leicht ausgedrückt und fein gehackt.» Es wird also zuerst das Kochwasser abfiltriert (auf dem «Durchschlag»), dann das viele kalte Wasser, das zum Abkühlen benutzt wurde, abgegossen und sogar ausgepresst. Von Jod und andern leicht löslichen Stoffen dürfte kaum viel zurückbleiben. Andere Nahrungsmittel, besonders fast alle Gemüse ausser den als roher Salat genossenen, werden ähnlich behandelt.

Auf diese Weise werden grosse Mengen von wertvollen Bestandteilen der Nahrungsmittel, wie Jod und andere Mineralstoffe, denselben entzogen, andere, wie z. B. ein grosser Teil der Vitamine, deren Fehlen nach den Versuchen Mc Carrisons und meinen eigenen langjährigen Tierexperimenten bei der Entstehung des Kropfes eine mindestens so grosse Rolle spielen dürfte wie das relative Joddefizit, werden vernichtet. Die Vitamine werden zum Teil besonders gründlich zerstört durch die Gewohnheit der Hausfrauen, gewissen Nahrungsmitteln Soda zuzufügen, damit sie rascher weich gekocht werden. In alkalischem Substrat werden bekanntlich die Vitamine, auch die in der Gegenwart von Säuren hitzebeständigsten, sehr rasch zerstört.

In den romanischen Teilen unseres Landes ist, wenigstens auf dem Lande und in den eingesessenen Familien der Städte, die Ernährung wesentlich anders als in der deutschsprechenden Schweiz. Es bestehen u. a. in der Zubereitung der an Jod und zugleich an Vitaminen reichsten Nahrungsmittel Gegensätze, aus denen für sich, ohne dass durchgreifende Unterschiede im ursprünglichen Gehalt angenommen werden müssen, hervorgeht, dass die französische Schweiz, der Tessin und grosse, in der Hauptsache von romanischer Bevölkerung besiedelte Teile Graubündens eine ganz andere Ernährung haben, als die eigentlichen Endemiegebiete und eben wahrscheinlich deswegen kropffrei oder kropfarm sind.

Der grundsätzliche Unterschied zwischen der deutschschweizerischen Küche und der Küche der romanischen Schweiz liegt darin, dass in der letzteren die Träger des Jods oder der Vitamine keine Misshandlungen erfahren, wie sie in den Lehrbüchern der deutschschweizerischen Köchin vorgeschrieben sind. Das Hauptstück des Mittagsmahles bildet im einfachen Haushalt der romanischen Schweiz die *Potage* oder *Minestra*, eine Suppe, in der in reichlichen Mengen die je nach der Jahreszeit vorhandenen Gemüse nach einfachem Zurüsten gekocht und auf den Tisch gebracht werden. Es ist klar, dass bei dieser Zubereitung die wertvollen Hilfsstoffe, die erst den Speisen den Charakter einer kompleten Nahrung geben, geschont und nicht, wie nach dem oben als Beispiel angegebenen Rezept, weggeworfen oder nach andern Küchengewohnheiten zerstört werden.

Die Suppe des deutschschweizerischen Haushalts enthält zur Hauptsache Zerealien, vorwiegend in Form von fabrikmässig hergestellten Präparaten oder dann Reis, wobei ganz fein polierte Sorten bevorzugt werden. Als „Grünes" kommt ausnahmsweise etwas Schnittlauch in Frage. Die Gemüse werden gesondert, meist nach der beim Spinat geschilderten Behandlung, auf den Tisch gebracht.

In gewissen vom Kropf schwer heimgesuchten Gegenden bestehen noch andere üble Ernährungsgewohnheiten, die von einsichtigen Aerzten schon seit Jahrzehnten bekämpft werden. Z. B. wird in den Gegenden der Ostschweiz, in denen gegenwärtig der Hauptherd der Kropfendemie sitzt, ein ganz weisses Brot verlangt, in einigen im Verhältnis zu benachbarten Landesteilen stärker verkropften Gegenden die weisse Polenta (d. h. eine Speise aus vollständig von Samenhülle und Keimling befreitem weissen Maismehl). Im St. Galler Oberland ist (nach den Untersuchungen von Hoffmann) bei einer Ernährung mit dem kräftigen schwarzen Maisbrot die Zahnkaries (und nach den hier beigegebenen Tabellen und Karten auch die endemische, namentlich die nodöse Struma) bedeutend seltener als in den mit feinem Weissbrot genährten nördlichen Partien des Kantons.

Dass der Kropf in erster Linie eine Ernährungskrankheit ist, bestreitet niemand. Die Ernährung der Bevölkerung eines so verkehrsreichen Landes, wie die Schweiz es ist, nur nach einigen im Lande selber produzierten Nahrungsmitteln zu beurteilen, geht nicht an, besonders mit Rücksicht auf die ganz verschiedene Behandlung, der diese Nahrungsmittel unterworfen werden, bevor sie als Speise auf den Tisch kommen. Die Beziehungen des ende-

mischen Kropfes zum Jod-, und — wenn ich auf meine früher dargelegte Ansicht über eine andere Entstehungsweise des Kropfes zurückkommen darf — zum Vitaminmangel lassen sich zwanglos aus der Qualität der Speisen, nicht der Nahrungsmittel, erklären. In der romanischen Schweiz ist der Kropf relativ selten; die Speisen enthalten entsprechend der Zubereitung reichlich Mineralstoffe (darunter Jod) und Vitamine. In der deutschen Schweiz, wo der Kropf häufig ist, werden die Mineralstoffe (einschliesslich Jod) und die Vitamine infolge der gänzlich andern Kochweise zum grossen Teil aus den Nahrungsmitteln entfernt oder vernichtet, bevor sie als Speise auf den Tisch kommen.

Nach meiner Ansicht müssen die Untersuchungen von Fellenbergs viel mehr als bisher auf die nach bestimmten Rezepten hergestellten Speisen der verschiedenen Bevölkerungskreise und Landesteile ausgedehnt werden, bevor sie uns in einer den wirklichen Verhältnissen entsprechenden Weise über das Jodangebot in unserer Nahrung orientieren können. Die schliesslichen Erfolge der Kropfbekämpfung und -Verhütung hängen vielleicht mehr als von neuen wissenschaftlichen Errungenschaften von einer zweckmässigen Revision der Kochbücher ab.

Diskussionsbemerkungen
zur Aetiologie und Prophylaxe des Kropfes.

Von Prof. Dr. W. Kolle, Frankfurt a. M.

Der endemische Kropf, über dessen Aetiologie und Prophylaxe hier diskutiert wird, ist m. E. nicht auf ein infektiöses Agens im Sinne der Infektionskrankheiten zurückzuführen. Als Beweis möchte ich noch besonders anführen:

1. Es ist niemals beobachtet worden, dass in kropffreien Gegenden von einem Kropfindividuum eine Uebertragung auf Gesunde erfolgt wäre, auch nicht beim engsten Zusammenleben, z. B. von Ehegatten und Kindern.

2. Der Kropf ist nicht von Tier auf Tier, weder durch Verfütterung noch durch Injektion von Strumenmaterial, zu übertragen.

3. Wenn Menschen von kropffreien Gegenden in endemische Kropfgebiete kommen und dort eine Struma erwerben, so beobachtet man häufig, dass dieselbe zurückgeht ohne jede medikamentöse Massnahmen, wenn diese Menschen in kropffreie Gegenden zurückkehren.

Es sind während dieser Tagung fast alle Theorien, die für die

Entstehung des Kropfes angeführt wurden, vorgetragen worden, ausserdem einige Hypothesen, für die relativ wenig Anhaltspunkte vorgebracht wurden. Es entsteht ein so buntes aetiologisches Bild, dass man wohl von vornherin sagen kann: So verschiedenartige Ursachen können nicht eine so typische Erkrankung auslösen. Ich komme deshalb zu dem Schluss, dass alle diese angeführten Ursachen nur Hilfsursachen sind oder Momente, die die Disposition für die Kropfnoxe bezw. die Kropfentwicklung schaffen. Denn wir sehen ja, dass eine Disposition notwendig ist, damit die Kropfnoxe ihre Wirkung entfaltet. Sonst würden in endemischen Kropfgebieten alle Menschen einen Kropf bekommen. Wir sehen aber, dass viele Menschen in solchen Kropfgebieten vom Kropf verschont werden. Alle die genannten Hilfsursachen, wie Höhenlage, einseitige Ernährung, Vitaminmangel, Inzucht, Vererbung, Schädigung des Nervensystems, Infektionskrankheiten, Intoxikationen, Unsauberkeit, hygienische Mißstände usw. sind nur Hilfsmomente, die die Disposition schaffen. Ich habe in der ganzen Diskussion aber keinen stringenten Beweis gegen die Theorie gehört, dass der Jodmangel, wie es die neuen Untersuchungen sehr wahrscheinlich, wenn nicht gewiss machen, die dominante Ursache für die Entstehung des Kropfes ist. Die Jodmangeltheorie stimmt bis jetzt mit allen Tatsachen, namentlich mit der örtlichen Verbreitung überein. Sie erfährt auch durch die Untersuchungen des Jodgehaltes des Trinkwassers, des Bodens und der Pflanzen, wie sie zuerst durch v. Fellenberg eingeleitet, dann aber von andern Forschern neuerdings weiter ausgebaut sind, eine starke Stütze. Die Einwürfe, die gegen die Methode der Jodbestimmung von v. Fellenberg vorgebracht sind, sind jedenfalls nicht haltbar. Denn wenn man immer nach derselben Methode arbeitet, so erhält man vergleichbare Resultate, selbst wenn die Methode an sich gewisse Fehlerquellen enthält. Diese Fehler sind nicht nur mit Hilfe von Interpolationen rechnerisch ausschaltbar, sondern werden sich auch bei den einzelnen Untersuchungen immer wiederholen und zwar mehr oder weniger in gleicher Richtung.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit noch über einige Versuche berichten, die in der Schweizer Kropfkommission, in der damals auch Th. Kocher, der unvergessliche Meister der Kropfchirurgie und der Vorkämpfer der Kropfforschung, ferner Th. Langhans und später Wegelin Mitglieder waren, von Dr. Stiner, Dr. de Mestral und Dr. Vannod angestellt wurden.

Die Versuche wurden fast gleichzeitig mit Bircher's Fütterungsversuchen von Ratten mit Kropfwasser in Angriff genommen. Wir

haben damals an verschiedenen Orten der Schweiz Ratten ausgesetzt und zwar in Kropfgegenden, z. B. Wallis, Berner Oberland und Emmental und auch in kropffreien Gegenden, z. B. im Jura. Die Ratten sind dann zum Teil mit Wasser aus sogenannten Kropfbrunnen, das teils abgekocht, teils nicht abgekocht gegeben wurde, ferner mit Milch und Wasser, mit Milch allein, mit gemischter Nahrung und mit Fleischnahrung ernährt worden. Unsere Versuche fielen nicht so einheitlich aus, wie die von Bircher und legten schon damals die Vermutung nahe, dass ausserordentlich starke individuelle Unterschiede ebenso wie beim Menschen auch bei Ratten bezüglich der Kropfnoxe und der Kropfbildung bestehen.

Es ergab sich ferner, dass nicht nur die Ratten, die in Kropfgegenden rohes Wasser bekommen haben, sondern auch die, die abgekochtes Wasser bekamen, kropfig wurden, dass andererseits einzelne Ratten, die rohes Wasser bekamen, keinen Kropf aufwiesen. Ferner hatte ein Teil der Ratten, die nur Milch bekamen, Kropf; auch Ratten, mit abgekochter Milch gefüttert, bekamen zum Teil Kropf und umgekehrt blieben mit roher und gekochter Milch gefütterte Ratten kropffrei. Alle diese Tatsachen sprechen sowohl gegen eine Intoxikation, wie gegen die infektiöse Natur der Struma, aber sie lassen sich vollkommen in Einklang bringen mit der Jodmangeltheorie.

Interessant ist noch, dass in einzelnen Gegenden, die im allgemeinen kropffrei sind, die von uns dort ausgesetzten Ratten auch kropfig wurden, z. B. in den Hochregionen des Jura ausgesetzte, teils mit Milch, teils mit Wasser gefütterte Ratten. Das geologische Verhalten solcher Gegenden ist ja auch kein ganz einheitliches, und die Verhältnisse liegen sehr kompliziert. Es gibt auch in Gegenden, wo der Boden und das Wasser genügend Jod enthalten, eingesprengte Teile, in denen, sei es sekundär, sei es primär, ein gewisser Jodmangel des Wassers und Bodens vorhanden ist.

Ich möchte noch die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass in vielen Ländern, in denen früher seit Einführung rationeller Düngmethoden durch Justus v. Liebig mit Chilesalpeter, um den Stickstoffbedarf des Bodens zu decken, auch eine Zufuhr von Jod mit dem jodhaltigen Chilesalpeter erfolgte. Seit Einführung des künstlichen Düngers ist diese Jodquelle für den Boden weggefallen. Wo intensive Bodenkultur getrieben wird, wie in vielen Teilen Deutschlands und wo schon an sich infolge der geologischen Verhältnisse ein jodarmer Boden vorhanden ist, ist das Wegfallen der Jodzufuhr für Pflanzen, Tiere und Menschen besonders von Bedeutung. Es besteht die Gefahr der Jod-

verarmung des Bodens. In der Tat scheint eine Zunahme des ausgesprochenen Kropfes namentlich bei der Schuljugend, aber auch von inkretorischen Störungen, die vielleicht mit einer Dysfunktion der Schilddrüse infolge Jodmangels zusammenhängen, eingetreten zu sein. Daneben hat auch die Hungerblockade Deutschlands, die während des Krieges und längere Zeit nach dem Kriege ihre Wirkung entfaltete, wohl die Disposition für die Entstehung des Kropfes bei vielen, besonders für solche Nährschäden Disponierten in Deutschland geschaffen. Der Zusatz von Jod zum Dünger, um den Bedarf für Pflanzen, Tiere und Menschen zu decken, ist zu erwägen.

Dass die Jodmangeltheorie aber die bisher bestbegründete Theorie für die Entstehung des Kropfes ist, geht am besten aus den Versuchen hervor, die mit Jodverabreichung im endemischen Kropfgebiet, namentlich bei jugendlichen Individuen, gemacht sind. Es liegen bereits jetzt aus den verschiedensten Ländern günstige Erfahrungen vor. Eine Schädigung durch die kleinen Jodmengen scheint überhaupt nicht in Frage zu kommen oder doch nur bei einem verschwindend kleinen Teil der Menschen. Bei diesen muss von der Jodverabreichung abgesehen werden. Das starke Absinken der Struma endemica bei der Schuljugend, die in Kropfgebieten mit Tabletten, die eine geringe Jodmenge enthalten, versorgt wird, ist ausserordentlich auffallend. Unter ärztlicher Kontrolle sollten gerade diese Versuche fortgesetzt werden. Daneben ist aber der Zusatz von Jod zum Kochsalz in Kropfgebieten und die Jodverabreichung, sei es in Form der stummen, sei es in Form der offenen Prophylaxe, weiter zu prüfen. Es wäre zu begrüssen, wenn überall wie es in einigen Ländern, wie Schweiz, Oberbayern, geschehen ist, möglichst grosse Statistiken über die Verbreitung des Kropfes, bei Jugendlichen und in späteren Lebensaltern getrennt, ferner über den Kretinismus und über die Erfolge der Jodprophylaxe, geführt würden.

Die Thesen der Herren Wagner-Jauregg und Silberschmidt enthalten alles, was über die Jodprophylaxe des Kropfes zu sagen ist. Die Schlussfolgerungen, die Jodverabreichung mit Kochsalz an die Bevölkerung (Vollsalz) und mit Tabletten, die eine geringe Jodmenge enthalten, an die Schuljugend in kropfendemischen Gebieten, sind wissenschaftlich berechtigt. Die Jodprophylaxe ist, soweit man bisher beurteilen kann, als erfolgreich und unschädlich zu betrachten.

Zur Epidemiologie und Aetiologie von Kropf und Kretinismus.

Von Dr. med. Th. Lang, München.

Seit Mai 1925 wird im Auftrag der bayerischen Staatsregierung und der Kreisregierung von Schwaben und Neuburg von der genealogisch-demographischen Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München (Kaiser-Wilhelm-Institut) nach dem Plane des Abteilungsleiters (Prof. Rüdin) eine grössere Untersuchung über Kropf, Kretinismus, Schwachsinn und Taubstummheit im stärksten bayerischen Endemieherd dieser Krankheiten, im bayerischen Allgäu, vorgenommen.

Diese Untersuchung will einerseits auf dem Wege exakter Familien- und Sippschaftsuntersuchungen die endogenen Krankheitsfaktoren erfassen, andererseits aber auch — soweit es im Rahmen der Untersuchung möglich ist — den exogenen Faktoren ihre Aufmerksamkeit zuwenden. Die Materialsammlung zu den Familienuntersuchungen geschah in der Weise, dass wir uns Meldungen aller irgendwie geistig Auffälligen von allen Orten des eigentlichen Untersuchungsgebietes — den Bezirksämtern: Kempten, Lindau und Sonthofen — erbaten. Es wurde uns aus allen Orten ziemlich gleichmässig gut von allen in Betracht kommenden Stellen, wie Gemeindebehörden, Lehrern, Aerzten, Hilfsschulen usw. gemeldet. Die gemeldeten Personen und deren Familien wurden dann persönlich von meinem Vorgänger, Herrn Dr. Ernst, aufgesucht und die ärztliche Diagnose: Kretinismus, Schwachsinn, senile Demenz usw. gestellt. Die Diagnose Kretinismus wurde nur bei Vorhandensein somatischer Kretinenmerkmale, sei es mit, sei es ohne geistige Schwäche, gestellt. Die Verarbeitung des Materials geschah nach der Probandenmethode Weinbergs: es wurden nur alle direkt Gemeldeten als Ausgangspersonen angenommen. Es ergaben sich so nach den bisherigen Meldungen und Besuchen, die ungefähr die Hälfte der geplanten umfassen, 189 Kretinenprobanden, 252 Schwachsinnigenprobanden, sowie einige kleinere, zu dieser Verarbeitung nicht berücksichtigte Gruppen wie: rein Taubstumme, Schwerhörige, Schizophrene usw. Ausserdem wurden noch 111 Kropfoperierte und deren Familien, sowie als Vergleichsmaterial unter anderem 155 im Allgäu geborene Eisenbahnbeamte und deren Familien in gleicher Weise durchuntersucht.

Es seien nun hier in möglichster Kürze aus dem Gros der Untersuchungen heraus, die sich auch auf die vollständige Erfassung der gesamten Eltern- und Geschwisterschaften aller Probanden-Gruppen erstrecken, einige, uns der Beachtung wert erscheinende, vorläufige Ergebnisse gebracht.

Zunächst fanden wir im Gegensatz zu T a u s s i g, der auf Grund seiner Untersuchungen den Satz aufstellte: ohne Kropf der Mutter kein Kretinismus der Kinder, bei nur 77% der Kretinenmütter Kropf. 23% d e r A l l g ä u e r K r e t i n e n m ü t t e r s i n d u n d w a r e n k r o p f f r e i. Dabei muss noch erwähnt werden, dass wir jede Angabe über eine frühere Vergrösserung der Schilddrüse, wie z. B. Blähhals beim 1. Kind usw., als Kropf mitzählten. Eine zweite Auszählung galt den Beziehungen zwischen K r e t i n e n - und S c h w a c h s i n n i g e n - H ä u f i g k e i t e i n e r s e i t s u n d O r t s g r ö s s e a n d e r e r s e i t s (Tabelle 1). 99 Kretinen- und 148

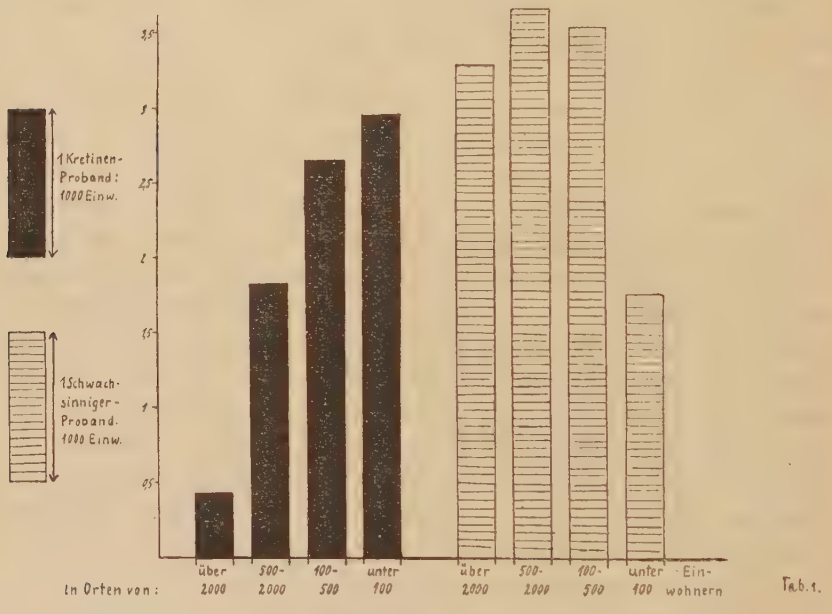


Tabelle 1.
Verhältnis der Kretinen- und Schwachsinnigenhäufigkeit zur Ortsgrösse.

Schwachsinnigen-Probanden des Bezirkes Kempten, dem am besten und gleichmässigsten untersuchten Gebiet, wurden nach der Grösse ihres Geburtsortes ausgezählt und zur Gesamteinwohnerzahl aller Orte gleicher Grösse desselben Bezirkes in Beziehung gesetzt. Es zeigt sich nun eine gleichmässige Zunahme der Kretinenhäufigkeit

umgekehrt proportional der Ortsgrösse. Für die Schwachsinnigenhäufigkeit ist keine derartige Beziehung erkennbar. Es läge nun selbstverständlich nahe, diese Beziehung dahin zu deuten, dass die kleineren Orte im allgemeinen auch höher liegen und somit die Kretinenhäufigkeit direkt proportional der Höhenlage zunehmen würde, bezw. mit der Ortsgrösse an und für sich nichts zu tun hätte. Gegen diese Betrachtung spricht aber die Tatsache, dass von unseren kleinsten Kretinenorten mit einer Grösse von unter 100 Einwohnern nur 33,32% sich in einer Höhenlage von über 800 m befinden, von den Orten mit 100—500 Einwohnern dagegen 36,66%.

Eine Uebersicht über die Geburtsorte der Eltern der in Kempten-Stadt geborenen Kretinen- und Schwachsinnigen-Probanden und der Kemptener Durchschnittsbevölkerung gibt Tabelle 2. Es wurde

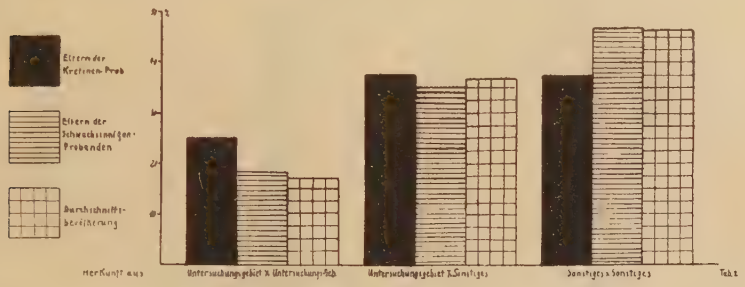


Tabelle 2.
Herkunft der Eltern der in Kempten-Stadt geborenen Kretinen- und Schwachsinnigen-Probanden und der Gesamtbevölkerung.

hier rein schematisch in die Gruppen «Untersuchungsgebiet mal Untersuchungsgebiet», «Untersuchungsgebiet mal Sonstiges», und «Sonstiges mal Sonstiges» getrennt. Es zeigt sich hier, dass die Herkunft der Eltern der Schwachsinnigen die gleiche ist, wie die der Durchschnittsbevölkerung, während die Eltern der Kretinen zu einem grösseren Prozentsatz dem Untersuchungsgebiet angehören.

Sodann wurde die Altersverteilung der Mütter der verschiedenen Probandengruppen: der Kretinen-, Schwachsinnigen-, Kropfoperierten- und Eisenbahner-Probanden, — bei Geburt der Probanden — ausgezählt. In den Gruppen jüngeren Alters, «bis 30 Jahre alt», sind die Mütter der im gewissen Sinne als Allgäuer Durchschnittsbevölkerung anzusehenden Kropfoperierten- und Eisenbahner-Probanden stärker vertreten; umgekehrt sind in den

Klassen höheren Alters 31 40 und über 40 die Mütter der Kretinen- und auch die der Schwachsinnigen-Probanden wenn auch letztere in geringerem Grade — stärker vertreten. Auch bei einer Trennung der Mütter der Vollkretinen und der Kretinoiden finden wir, dass die Mütter von Vollkretinen wiederum zu einem höheren Prozentsatz älteren Altersklassen angehören, als die Mütter von Kretinoiden. Es läge nun nahe, dieses Vertretensein älterer Altersklassen unter den Müttern von Kretinen und Schwachsinnigen dadurch zu erklären, dass diese zu einem grossen Teil als offenkundig minderwertig später zur Ehe kommen, als die Mütter der Durchschnittsbevölkerung. Es wurde daher der Prozentsatz an alten, also über 30 Jahre alten, Erstgebärenden unter den Müttern der verschiedenen Probandengruppen ausgezählt und dem Prozentsatz der — bei Geburt des jeweiligen Probanden — über 30 Jahre alten Mütter gegenüber gestellt. Es zeigt sich hier, dass der

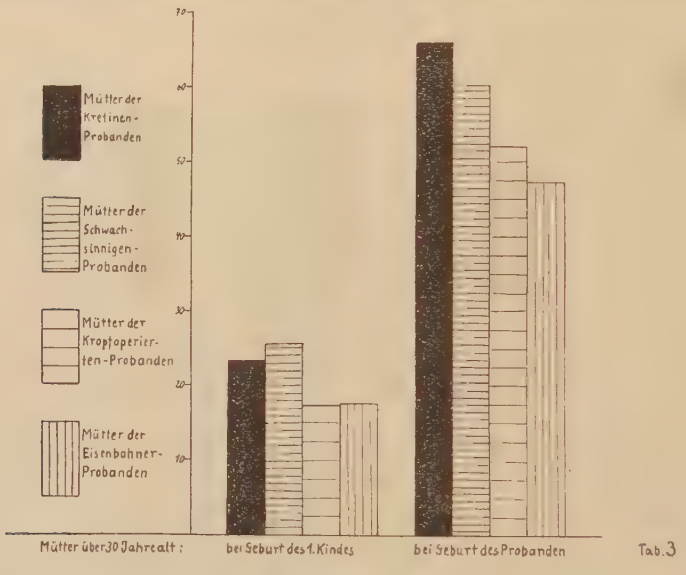


Tabelle 3.

Altersverteilung der Mütter der verschiedenen Probandengruppen bei Geburt des 1. Kindes und bei Geburt des Probanden.

Prozentsatz von erst spät zur Fortpflanzung kommenden Müttern der Kretinen- und Schwachsinnigen-Probanden nicht viel über dem für die Mütter einer Durchschnittsbevölkerung gefundenen Satze liegt, dass hingegen die Beteiligung der höheren Altersklassen beim Zeugen eines schwachsinnigen Individuums und besonders eines Vollkretinen doch viel stärker ist, als beim Hervorbringen einer Durchschnittsbevölkerung. Es muss also ein die Ge-

burt eines Kretinen begünstigendes Moment in einem höheren Zeugungsalter der Mutter erblickt werden.

Eine weitere Auszählung galt der Stellung der Kretinen und der Schwachsinnigen in der Geburtenreihe; zu dieser Auszählung wurden natürlich nicht nur die Probanden, sondern auch die Sekundärfälle unter den Geschwisterschaften der Kretinen- und Schwachsinnigen-Probanden herangezogen, und dann deren Zahl auf die Gesamtzahl aller Geborenen gleicher Geburtennummer, die ebenfalls wie die Probanden erst in einem Alter von über 5 Jahren aus der Beobachtung ausschieden, in Beziehung gesetzt.[1]) In Kretinenfamilien findet ein kontinuierliches Ansteigen der Kretinenhäufigkeit parallel mit der Geburtennummer statt. In den Fa-

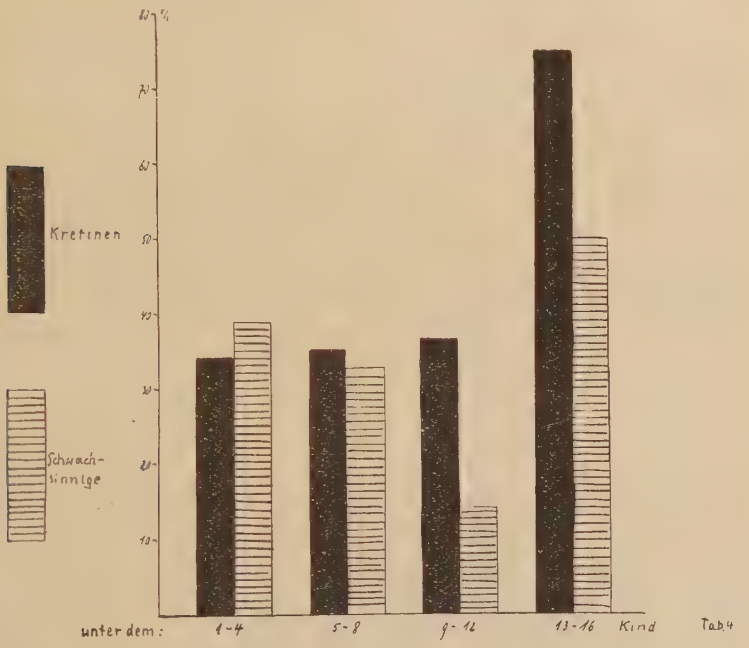


Tabelle 4.
Stellung der Kretinen und Schwachsinnigen in der Geburtenreihe.

milien der Schwachsinnigen dagegen nimmt die Prozentzahl der Schwachsinnigen bis zum 12. Kinde dauernd ab. Beiden Familiengruppen gemeinsam ist die hohe Belastung der höchsten Geburtennummern mit Auffälligen. Es zeigt sich also bei dieser Auszählung,

[1]) Da unsere Geschwisterserien vom Probanden aus gewonnen sind, lassen sich auf diese einfache Weise natürlich nur grobe *Vergleichsziffern zwischen den beiden Gruppen* gewinnen.

wie auch bei der Herkunft der Eltern, ein Unterschied zwischen Schwachsinn und Kretinismus, womit aber natürlich nicht gesagt sein soll, dass nicht dennoch zwischen gewissen Schwachsinnsformen und Kretinismus eine nähere Verwandtschaft bestehen könnte. Unter Schwachsinnigen haben wir hier alle von körperlichen Kretinenmerkmalen freien Schwachsinnigen zusammengefasst. Als Kretinen gelten, wie schon erwähnt, alle Personen mit körperlichen Kretinenmerkmalen, gleichgültig wie stark der dabei vorhandene geistige Defekt ist, oder ob überhaupt ein solcher vorhanden ist. Tabelle 4.

Eine weitere Untersuchung galt der Tuberkulosehäufigkeit unter den Sippschaften unserer verschiedenen Allgäuer-Probandengruppen. Der Prozentsatz von «Tod an Tuberkulose» übertrifft mit 16, bezw. 26% sowohl unter den verstorbenen Eltern, wie auch unter den im Alter von über 20 Jahren tot ausgeschiedenen Geschwistern alle sonst gefundenen Werte. Die nächst stärkere Belastung mit «Tod an Tuberkulose» weisen die Eltern- und Geschwisterschaften der Schwachsinnigen-Probanden auf. Nur unter den Geschwisterschaften von Dementia praecox-Kranken wurde bis jetzt eine noch höhere Tuberkulosesterblichkeit, nämlich 31,16%, als unter denen der Kretinen- und Schwachsinnigen-Probanden gefunden. Sehr gut stimmen die Werte für Tuberkulosesterblichkeit unter den Sippschaften der von uns als Allgäuer-Durchschnittsbevölkerung angesehenen Gruppen der Kropfoperierten- und Eisenbahner-Probanden, besonders aber der ersteren, mit den sonst für eine Durchschnittsbevölkerung gefundenen Zahlen überein. Dabei muss noch bemerkt werden, dass die Sippschaften der Kretinen-, Schwachsinnigen- und Kropfoperierten-Probanden in annähernd gleichen Umweltbedingungen leben (Landwirtschaft, grösstenteils auf zerstreuten Höfen und Dörfern; nur die Sippschaften der Eisenbahner-Probanden gehören zu einem grösseren Prozentsatz dem Industriearbeiter- und Gewerbestande an).

Aufmerksam gemacht durch den Vergleich zweier Karten, einmal der Karte der «Grossen» nach den Ranke'schen Untersuchungen über Militärpflichtige aus dem Jahre 1875 und der Weichardt-Schittenhelm'schen Karte über Verbreitung des Kropfes in Bayern, welche für Südbayern in fast gleichen Gebieten einerseits ein Vorhandensein zahlreicher grosser Individuen, andererseits starke Kropfbefallenheit erkennen lassen, versuchte ich an Hand eines genügend grossen Materials nähere Zusammenhänge zwischen Kropfbefallenheit und Körper-

grösse aufzufinden. An Hand von - leider nur für einen kleinen Teil Bayerns vorliegenden - Akten über Militärpflichtige wurden alle in den Bezirksämtern Kempten und Sonthofen geborenen und im Bezirksamt ihres Geburtsortes gemusterten Wehrpflichtigen der Jahre 1905 bis 1914 nach Körpergrösse, Kropfbefallenheit und Tauglichkeit ausgezählt. Es zeigte sich dabei nun eine deutliche Zunahme der Kropfhäufigkeit mit grösserer Körperlänge. Der gegen die Militärstatistiken häufig mit Recht erhobene Vorwurf der Ungenauigkeit trifft meines Erachtens auf das Merkmal Kropf in der Regel nicht zu. Kropf ist eine Anomalie, auf die bei der Untersuchung schon aus äusseren Gründen (enger Uniformkragen usw.) unbedingt geachtet wurde. Vor allem aber erhält man bei genügend grossem Material, auch bei einer angenommenen absoluten Unrichtigkeit der Angaben über eine Merkmalshäufigkeit, doch bei einer Unterteilung richtige Verhältniszahlen, da ja dann alle Untergruppen gleichmässig gut oder schlecht erfasst sind.

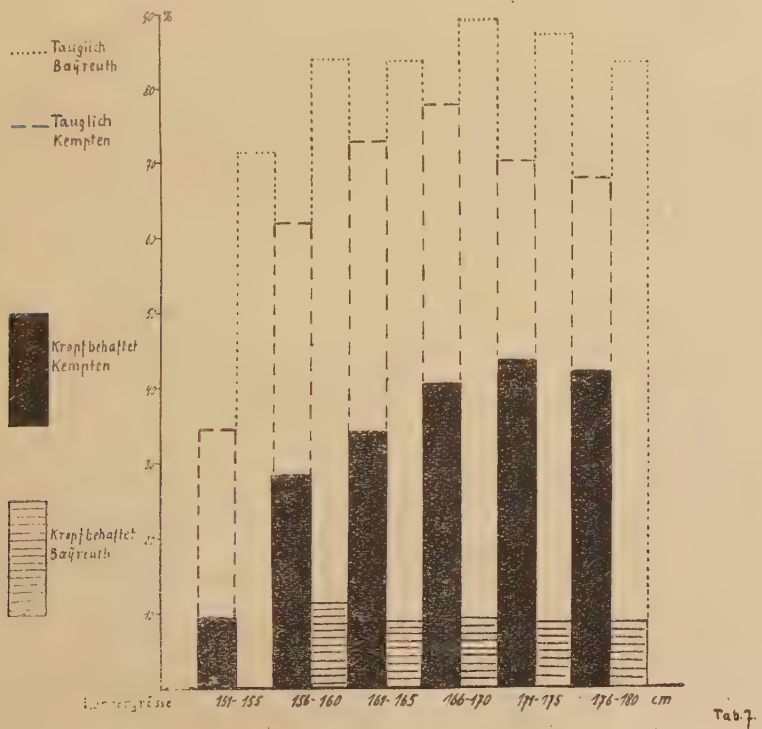


Tabelle 5.

Kropfhäufigkeit, Körpergrösse und Militärdiensttauglichkeit in einem Kropfendemiegebiet (Allgäu) und Nichtendemiegebiet (Oberfranken).

Konnte so in einem starken Kropfendemie-Gebiet — das Allgäu weist unter den eingesessenen, erwachsenen Bevölkerung 30 bis 35% Kropfbehafteter auf — eine Beziehung zwischen Kropf und Körpergrösse festgestellt werden, so lag es nahe, nach einer ebensolchen Korrelation in einem Nicht-Endemiegebiet, oder wenigstens in einem nur schwach befallenen Gebiet zu suchen. Als solches Gebiet wurde der Bezirk Bayreuth — Stadt und Bezirksamt Bayreuth — gewählt und einem ungefähr gleich grossen Endemiegebiet — Stadt und Bezirksamt Kempten — gegenüber gestellt. In dem mit Kropf schwach befallenen Gebiet — Bayreuth weist nur rund 8% Kropfbehafteter auf — lässt sich nun kein Zusammenhang zwischen Kropf und Köpergrösse erkennen. Tabelle 5. Die Grössenklassen «unter 150 cm» und «über 180 cm» wurden fortgelassen, da in diesen Klassen, zumal unter den kleinen, fast alle Gemusterten als offenkundig untauglich ausgeschieden wurden und deshalb Kropf zu wenig vermerkt ist.

Die Frage, ob ähnlich wie zwischen Kropfhäufigkeit und Körperlänge, auch zwischen Kropfhäufigkeit und Schädelindex Beziehungen bestehen könnten, wurde, da kein genügend grosses, genau vermessenes Material aus dem Allgäu zur Verfügung stand, an Hand der Sektionsprotokolle des Krankenhauses rechts der Isar in München, welche Herr Geheimrat Dürck bereitwilligst zur Verfügung stellte, angegangen. Es findet sich hier bei unserem Material eine Zunahme der Kropfbefallenheit mit der Brachykephalie. Es ergaben sich unter den Dolichokephalen 14% Kropfbehafteter, unter den Hyper- und Ultrabrachykephalen 22, bezw. 23%. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass das Material noch zu klein ist, um daraus einen endgültigen Schluss ziehen zu können. Zu dieser Auszählung wurden die Sektionsprotokolle von 894 in den Jahren 1925 und 1926 über 20 Jahre alten Obduzierten verwendet. Da die Verteilung der Schädelindices dieses Untersuchungsmaterials nach Dolicho-, Meso- und Brachykephalie ganz genau mit den von Ranke an 1000 altbayerischen Schädeln gefundenen Werten übereinstimmt (Korrelationskoeffizient beider Kurven 0,97) so können wir unser Münchener Material als repräsentativ für eine altbayerische Durchschnittsbevölkerung ansehen.

Was die Deutung dieser erhobenen Korrelationen anbetrifft, so könnte zunächst daran gedacht werden, dass die Hypertrophie der jugendlichen Schilddrüse die grössere Körperlänge ihrer Träger bedingen würde, oder dass umgekehrt bei grösseren — also mit einer stärkeren Wachstumstendenz ausgestatteten Individuen —

die stärkere Beanspruchung zur strumösen Vergrösserung geführt hätte. Die Tatsache, dass diese Korrelation zwischen Kropfhäufigkeit und Köpergrösse aber nur in einem Endemie-Gebiet festgestellt wurde, lässt im Verein mit der bis jetzt gefundenen grösseren Kropfbefallenheit hyper- und ultrabrachykephaler Individuen doch auch wieder an die Möglichkeit denken, dass der endemische Kropf vielleicht mit einer gewissen Vorliebe auf der Grundlage einer rassenmässig bedingten Disposition der Bewohner des Endemieherdes auftritt.

Die Répin-Pfaundler'sche Theorie über Kropfentstehung liess endlich auch daran denken, dass möglicher Weise die von diesen Autoren angenommenen aktinischen Einflüsse auf Entwicklung des Kropfes sich nicht erst im extrauterinen Leben geltend machen könnten, sondern vielleicht auch schon zur Zeit der Zeugung oder der intrauterinen Entwicklung richtunggebend wirken könnten, Es wurden deshalb alle 20jährigen Wehrpflichtigen der Jahre 1905—1914 aus den Bezirksämtern Kempten, Lindau und Sonthofen nach Geburtsmonat, Kropfbefallenheit und Tauglichkeit ausgezählt. Wir fanden dabei keine gleichmässige Verteilung der Kropfbehafteten über das ganze Jahr hin, sondern die Auszählung ergab eine Kurve mit zwei Gipfel- und zwei Tiefpunkten. Wir fanden unter den im Januar und Mai Geborenen, also im April und September Gezeugten, die meisten Kropfbehafteten. Die Gesamtzahl der Ausgezählten beträgt 3105. Die Schwankungen der Kurve halten die Fehlerbreite bei Annahme des einfachen mittleren quadratischen Fehlers gut, die des dreifachen noch nicht aus. Auch die Auszählung von 5891 in München-Stadt geborenen und gemusterten Wehrpflichtigen nach Kropfhäufigkeit und Geburtsmonat ergab eine ähnliche Kurve, deren Gipfelpunkte aber gegen das Allgäu um einen Monat verschoben sind. In gleicher Weise wie unter den im Allgäu Geborenen sind auch unter diesen Münchener Wehrpflichtigen die im Herbst Geborenen am wenigsten mit Kropf behaftet. Bei einer Zusammenfassung des gesamten, bis jetzt nach Geburtsmonat, Kropfhäufigkeit und Tauglichkeit ausgezählten Materials — es sind dies zusammen 10 685 in den Jahren 1905 bis 1914 Gemusterte aus den Bezirksämtern Kempten, Lindau, Sonthofen, Füssen, Tölz, Miesbach und München-Stadt — finden wir die Kurve der Tauglichen über alle Monate hin ziemlich gleichmässig flach verlaufen; die Kurve der Kropfbehafteten weist zwei Gipfel- und zwei Tiefpunkte auf. Die geringste Kropfbefallen-

heit weisen auch hier die im Herbst geborenen, also im Winter erzeugten Individuen auf.

Bei der Deutung dieser beiden letzten Kurven wird man sich natürlich auch fragen, ob nicht etwa auch Aenderungen in der Ernährung und Lebensweise der Mutter, wie sie durch die verschiedenen Jahreszeiten bedingt sind, eine Rolle spielen. Leider ist das bis jetzt gesammelte Material an kongenitalen Strumen noch zu gering, um unter ihm eine Auszählung, ob diese Träger einer kongenitalen Struma zu einer bestimmten Jahreszeit häufiger oder seltener geboren werden, vornehmen zu können.

Von einem näheren Eingehen auf die Deutung der gebrachten Befunde mag vorläufig abgesehen werden, wir vermögen ja einmal auch keineswegs zu sagen, wie weit in anderen Gebieten und an einem vielleicht noch grösseren Material ebensolche Befunde, wie wir sie fürs Allgäu erhoben, gefunden werden. Wir hoffen ausserdem, auf diese Fragen in absehbarer Zeit bei Veröffentlichung der Ergebnisse der gesamten Untersuchung näher eingehen zu können.

Maternel Influence an Etiological Factor in Endemic Goiter.

M. O. Shivers, M. D. Colorado Springs, Colo. U. S. A.

In discussing the maternal influence as a causative factor in goiter it must be understood that it should be considered as only one of the many agents in the production of thyroid disease and not the sole cause.

The chief difficulty in determining the maternal influence in the etiology of endemic goiter lies in the fact that we possess too little actual data, having in the past depended on determinations not substantiated by recorded cases.

In some sections of the United States large numbers of animals suffer with « big neck » or goiter and a large per cent is lost — rate running as high as 70%, particularly in the Northwest. If iodine is given to the mother while she is carrying her offspring no such phenomenon exists.

Kalkus, working in the Meshon Valley, State of Washington, U. S. A. where congenital goiter is prevalent among animals, showed that he was able to produce goiterous or normal kids from the same ewes by giving or withholding iodine during pregnancy,

showing conclusively that the mothers influence the development of goiter in the offspring. Hart and Steinbach experiments were equally conclusive when carried out on pigs.

Mc Carrison in « Experimental Production of Congenital Goiter » 1913, 1914, states « The factor of the presence of goiter in the mother is of great importance in the genesis of congenital goiter in the offspring. Not only were 100% of the offspring of goiterous mothers born with congenital goiter but also congenital goiter occurred in two kids born of control mothers which had acquired goiter in pregnancy ».

Baillarger (1873) made a survey of France to determine the incidence in various regions and in his report discusses the influence of heredity. He found children of goitrous parents had a predisposition to develop goiter although they were not subject to endemic influences. These cases will develop goiter if the hereditary influence is strong enough. This familial influence was also evident in the instance of goiterous persons who left an endemic region and yet their children born several years later were found to have goiters. These children, having the predisposition to develop goiter in an endemic region, did not show goiter symptoms at birth but developed a goiter during childhood.

Vallery-Radot (1922) found thyroid heredity principally transmitted through women and in the cases of Basedow's disease they oberserved similar cases of heredity occurring in several generations and affecting several children in one family.

Simon Levin, State of Michigan, U. S. A. — in an unselected group he found 1146 goiters in 1783 persons. He investigated the histories of these cases for the localization of the disease in families and he found that in the case of 22,2 per cent of the patients the fathers had goiters, in 85,4 per cent the mothers were affected and in 67,6 per cent of the cases the children showed the disease.

J. M. Summers (1915) summarizes his observations of many family histories in which goiter was very prevalent, by stating that there are too many family histories showing a high incidence of the disease to disprove the inheritance of it.

Bess Lloyd's survey to ascertain the frequency of occurrence of diseases of known hereditary tendency in two large populous centers in the United States of America noted that a study of family histories for as many as four generations showed the familial tendency to goiter to be more noticeable the second and third generations.

E. E. Holland, State of Indiana, U. S. A. gives a very full report and discussion on hereditary goiter manifested in five consecutive generations, thus contributing to the literature information that is most instructive and convincing on the subject of heredity.

J. Earl Elise notes that if a mother has goiter her offspring will suffer from congenital goiter or that it may be manifest by a weak thyroid in the child that later in life will develop a goiter more readily than in the normal individual.

All authorities, chief of whom were Marine and Kimball U. S. A. agree that in the prevention of goiter in man, the administration of iodine to the pregnant mother will prevent the development of goiter in the offspring, showing conclusively that the mother is a great factor in the etiology of goiter.

Hertzler states that «the familial occurrence of goiter is a common oberservation. Whether this is due to heredity of environment or a biological heredity is another question. It is common to see a number of members of a family affected. I have had a grandmother, the mother and three daughters consult me at the same time. Most likely heredity plays a prominent part. Not infrequently there is a family type in that all members affected become so at the same age. Some families do so at an early age, say below fifteen, others again at a late age, say after thirty».

Ernest Jones, London (1917) discusses occurrence of goiter in parent and child. The problem of the occurrence of various thyroid affections in members of the same family is an extremely interesting and obscure one. He records a personal case and urges a report of cases so as to complete our knowledge on this subject.

I have noted that goiter becomes more toxic as the number of generations are affected. For instance the grandmother at 70 showed her first cardiac manifestation, the only daughter at 56 and the four grandchildren were toxic at 19 — 26 — 31 and 32 — sex equal in number. The girls became toxic earlier than the boys, the girls in the second and third decades and the boys in the fourth.

I have a large group of families in which we have been able to study the heredity feature in three generations in the Rocky Mountain section of the U. S. A. — the original member of each family developing goiter while living in other sections of the States.

Many investigators are positive that goiter is not often inherited and consider family history as unimportant, others after careful study of many cases are convinced that heredity is a prominent factor. So-called goiter districts are on the increase in the United States of America. It is quite evident that only three generations

are necessary to develop a goitrous focus. There must be some reason why daughters of goitrous mothers develop thyroid disease. Certainly a higher per cent of girls than boys become victims of abnormal thyroid. A communication from Mrs. G. states « in regard to the goiters in our family, mother has had one, two of my sisters, I have a goiter, and our two girls, also Mr. G. Our two boys, 12 and 14 years of age do not show signs of goiter at this time ».

No one should question the maternal influence as an etiological factor notwithstanding the fact that no absolute explanation of how it takes place has been put forth. Is it a difference of thyroxin needs of different individuals, or the inability of the mother to produce sufficient thyroxin to meet the requirements of the foetus, or is it direct transmission of some infection to the offspring after birth in the children who do not suffer from congenital goiter? Surely there must be some reason why if a mother has goiter many of her girls will develop the disease and virtually all the girls and a good number of boys in the third generation will become affected. A most interesting fact is that the family need not remain in the locality where the original member developed the disease. They can be removed to another community and the peculiar phenomenon remains unchanged. It is further interesting that no other family in the same block or locality will develop the disease in the new community, while goiterous grandmothers have many goiterous offspring although buying groceries from the same store and drinking from the same water supply as their more fortunate neighbors. It seems if the above phenomenon could be explained a starting point in the cause of goiter could be obtained.

If we accept Rosenow's theory of selective action of bacteria then any organism might be a causative factor in any group of cases. For example a mother suffering from goiter might be a victim of colon vaginitis. By caring for her offspring she could easily infect especially the girl babies. This may account for the frequency in girls over boys. We have been able to isolate colon bacillus from the vaginal secretion of a large number of young girls suffering from goiter. No attempt has been made to produce goiter in animals from this group of patients. The vaginal canal may be one of the normal habitats of the colon bacillus, yet it may be proven one of the avenues of infections of the thyroid gland.

Do the reproductive organs play an important part in the maternal influence of goiter, or is the vaginal tract an avenue of infection and the girl babies become victims of the disease in this

manner, thus elimitating the maternal influence as a causative factor? I think not.

1. There seems to be sufficient data to prove the maternal influence as a factor in the origin of goiter.

2. The method of inheritance has not been definitely established.

3. The so-called Medelian law does not account for all the phases of hereditary goiter.

Sulle cause del gozzismo endemico.

Prof. G. Pighini, Reggio Emilia.

Il mio contributo personale allo studio della etiologia del gozzismo endemico si è valso della osservazione diretta sui luoghi ad endemia nel Bellunese e nel Bresciano e più specialmente nella provincia di Reggio Emilia, e di mie esperienze di laboratorio condotte nell' Istituto Psichatrico di Reggio Emilia.

Dalle osservazioni fatte sul luogo mi è risultato che esiste indubbiamento un rapporto diretto fra l' uso di determinate acque nella alimentazione e l'endemia. Una documentazione molto convincente di tali stretti rapporti può essere da chiunque rilevata, ad esempio, nella alta Valle del Torrente Secchia (in provincia di Reggio Emilia), nel tratto cioè della vallata che comprende i vasti banchi gessosi dell' epoca triasica per cui filtrano le acque consumate dalle popolazioni locali (pozzi, ruscelli, sorgenti, acqua del torrente). Tali acque sono ricche di principi minerali, essendo quelle roccie triasiche antichi calcari metamorfizzati da vari agenti minerali, tra cui sono prevalsi i gas solforici; molte fonti minerali, infatti, si aprono alla base dei banchi triasici e si scaricano nel torrente Secchia. L'acqua del torrente è squisitamente gozzigena: trasportata da me, in bottiglioni, in Laboratorio a Reggio Emilia, ha provocato ingrossamento e degenerazione tiroidea nei ratti bianchi che ne furono abbeverati. Tutti gli abitanti dei casolari situati sulle sponde del torrente, e che usano per loro alimentazione idrica di quelle acque, sono colpiti da gozzo-cretinismo. Non una delle famiglie di molinai scaglionate lungo il torrente nel tratto che va dai confini superiori della zona del gesso triasico, sino oltre questa lungo la valle, è indenne dalla distrofia, e non è raro trovare casi

di sordomutismo, di mixedema, di cretinismo tra i membri di queste povere famiglie di molinai.

Una ulteriore prova che tali acque del Secchia sono squisitamente gozzigene si desume dalla constatazione che nessuna famiglia di molinai è colpita nella zona superiore a quella dei banchi gessosi triasici, dove il torrente scorre fra gli strati del calcare che forma il cosidetto macigno eocenico dell'alto Appennino, e si alimenta d'acque per esso filtrate; nè ivi, nei villaggi situati ai piedi del crinale appenninico, si ritrova più gozzo endemico. Mentre invece la endemia si continua a valle, lungo tutto il torrente, anche quando esso è uscito dalla zona squisitamente endemica; ed è assai dimostrativo il fatto che le sue acque, nell'uscire dalla valle ed estendendosi alla pianura nel subalveo lateralmente alle sue sponde, alimentano i pozzi dei villaggi situati nelle vicinanze — come Salvaterra, Magreta, Marsaglia — e diffondono ivi la endemia cogli stessi caratteri dell'alta montagna.

Gli altri torrenti dell'Appennino scorrenti nelle vicinanze, come l'Enza, il Parma, la Baganza, il Taro da un lato e il Panaro dall'altro, non hanno acque gozzigene. L'acquedotto che alimenta la città di Reggio trae le sue acque dal subalveo del torrente Enza, e si dimostrano innocue, mentre che la provincia di Modena ha dovuto rinunciare a fruire delle acque del Secchia per un suo progettato acquedotto, perchè riconosciute gozzigene nel subalveo di Magreta. Famiglie di molinai immigrate dai torrenti vicini nel Secchia, vi contrassero poco tempo dopo l'endemia. Molinai del Secchia che, viceversa, passarono ai molini dell'Enza — quali io conobbi — ne guarirono in breve.

Ho insistito su questo esempio tipico che illustra i rapporti diretti tra l'acqua consumata e l'endemia, perchè io credo che meglio delle osservazioni generali, valga lo studio particolareggiato di determinate zone circoscritte, nelle quali si può vagliare il pro e il contro delle tante teorie sviluppate sulla etiologia del gozzismo.

Considerando io, in quella zona, le condizioni igieniche generali della popolazione, e le qualità chimico-biologiche delle acque bevute, ho possuto convicermi che non hanno solida base le vedute dei sostenitori della genesi unica del gozzismo per una tossinfezione da scolo di stalle o da materie fecali. Poichè anzitutto lungo il Secchia, in quelle regioni, non esistono stalle, non possedendo i casolari dei molinai ivi scaglionati, alcun animale bovino. Gli scarsi villaggi sono lontani dalle sponde, e pochi sono gli armenti nella regione, che è scarsa di pascolo e boschereccia nei tratti in cui non è roccia brulla. D'altra parte le acque del torrente, lim-

pide e copiose da me esaminate, risultarono non contenere maggior quantità di germi o di impurità che quelle dei torrenti vicini non gozzigene. Non credo quindi si possa trattare, per esse, di inquinamento da materiali escrementizi e fecali.

Neppure il loro scarso contenuto iodico può essere incriminato, poichè da ripetuti esami fatti nel mio laboratorio, coi metodi di v. Fellenberg e del Paolini, l'acqua del Secchia mi risultò sempre contenere dello iodio, in quantità variabili da mezzo a un millesimo di milligrammo per litro (il quantitativo minore essendo stato trovate in primavera, quando vi è la maggior abbondanza di acqua pel disgelo delle nevi. Del resto il fatto stesso dello scaricarsi nel Secchia di molte fonti cloro — sodiche — magnesiache — solforate rende presumibile, per analogia con sorgenti consimili, la presenza anche di piccole quantità di iodio).

Dalle mie esperienze è anche risultato che estrando con acqua immune dei pezzetti di roccia prelevata dalle sponde gessose della Val Secchia, e abbeverandone polli e ratti bianchi, si ottengono tipiche strume — delle quali alcune ho presentate a questa esposizione. Con tutta probabilità l'acqua ha estratto da quei terreni un principio chimico che è attivo sull'organismo, e vi provoca la degenerazione tiroidea.

* * *

Quale o quali sono questi principi tossici-degenerativi?

È qui il problema.

Io credo che la questione potrà risolversi quando si farà un esame chimico e chimico-fisico completo delle acque che sono dimostrate gozzigene.

Tale esame non è stato possibile a me sin qui di condurre, e spero poterlo fare più innanzi colla collaborazione di un chimico provetto.

Mi sono pertanto limitato a sperimentare varie sostanze chimiche che, in minima quantità, furono riscontrate in varie acque fluviali, e di cui alcune fanno pure parte della composizione delle acque del torrente Secchia, completando le esperienze con altra sostanze prescelte con determinati criteri.

Ho riferito su queste mie esperienze in miei recenti lavori, ed ho presentato alla Esposizione di questa Conferenza internazionale alcuni preparati istologici delle alterazioni tiroidee riscontrate.

È risultato da queste mie ricerche che molte sono le sostanze chimiche che, propinate agli animali per via orale o per iniezione, possono provocare alterazioni della tiroide che assomigliano a certi stadi del gozzismo umano.

Tra i principi inorganici ricorderò i sali di selenio, di tellurio, di boro, di fluoro; tra le sostanze organiche molte amine, quali la idrazina, la parafenilendiamina, l'acido guanidinacetico, la istamina, la colina; e alcuni acidi grassi quali l'oleico, il butirico, il propionico.

Di alcune di queste sostanze la farmacologia sperimentale ha dimostrato che vengono metilate nell'organismo animale; ad esempio il selenio ed il tellurio passano per le orine come metilselenio e metiltellurio, l'acido guanidinacetico si trasforma in acido metilguanidinacetico, cioè in creatina (che passa poi a creatinina).

Gia His e Hofmeister avevano ammesso che tale metilizzazione potesse effettuarsi nell'organismo per opera di un gruppo metilico preformato che agisse come, in vitro, agisce un etere metilico — ad es. il clorometile o l'iodometile — su questi corpi trasformandoli in composti metilati.

Per la trasformazione dell'acido guanidinacetico in creatina si è di più trovato, per le ricerche di Stuber e di Schenk — che la sua metilizzazione si compie per opera dei principi iodati della tiroide: infatti se si stiroidizza l'animale, essa non ha più luogo, mentre che si ritrova creatinina nelle orine se si tratte l'animale stiroidizzato con estrattti di tiroide, o con un siero di animale sano che ne contiene i principi attivi, o con semplice cura iodica.

Ciò dimostra che è la tiroide, e specie i suoi principi iodati, che presiedono a quella metilizzazione.

Anche pegli acidi grassi che abbiamo sperimentato si può pensare avvengano reazioni chimiche di sostituzione da parte dello iodio dell'organismo.

Lo iodio, anche qui, potrebbe agire come in vitro quando si vuol determinare il cosidetto «numero di iodio» di un grasso insaturo.

Buona parte delle mie ricerche furono, adunque, ispirate a questo concetto: sperimentare sulla tiroide sostanze che potessero essere ataccate chimicamente dall'ormone iodato della tiroide stessa; vedere, in altre parole, come si comporta la tiroide quando l'organismo venga intossicato da sostanze che si suppone possano anche nell'organismo stesso entrare in reazione chimica collo iodio legato all'ormone tiroideo.

Tra queste sostanze sono, come accennai, quelle che l'organismo è in grado di metilizzare, l'acido guandinacetico, il selenio, il tellurio, il boro; varie amine che in vitro reagiscono colle alogenoparaffine — di cui il ioduro di metile è la più attiva —; indi alcuni acidi grassi reagenti pure collo iodio.

Tutte queste varie sostanze abbiamo visto come riescano, qual più qual meno, attive sulla tiroide; alcune per la loro elevata tossicità danno reazioni degenerative, e solo a dosi attenuatissime danno le forme reattive iperplastiche che ho illustrato nei miei lavori.

Supponendo un tale meccanismo di reazione dei principi iodati tiroidei, dovremo attenderci una alterazione della glandola tutte le volte che nell'organismo circoleranno sostanze abnormi che entrino con essi in reazione chimica.

Ma come si determina la alterazione tiroidea?

Anche qui si naviga fra le ipotesi.

Attenendoci a quanto ho constatato nelle strume iniziali, il primo fenomeno reattivo della glandola è di congestione dei suoi capillari perifollicolari, così violenta spesso da permettere la diapedesi dei globuli rossi entro il follicolo. La colloide di questi si fa più fluida e tende ad essere riassorbita dal circolo.

Il parenchima glandolare, in queste nuove condizioni, mostra segni di risveglio embrionale, onde le mitosi, le neoformazioni epiteliari etc. che in quel primo tempo si riscontrano. La iperplasia a tipo basedovico della glandola si effettuerebbe solo quando, come ha osservato giustamente Marine, il contenuto iodico di essa si sia rarefatto al punto da cadere al di sotto del 0,10%.

Secondo la teoria qui sviluppata, adunque, non la semplice fame di iodio ma una intossicazione che induca una fame di iodio nell'organismo potrebbe rappresentare la base patogenetica del gozzismo. Fame che, soddisfatta, riesce il più spesso a risolvere la malattia; che però non sempre, anche saziata, ridona alla glandola il suo stato istofunzionale normale, quando l'attività tossica dell'agente gozzigeno persiste nonastante il trattamento iodico.

* * *

Dalla somma delle osservazioni fatte — cui debbo aggiungere le esperienze sul nutrimento di ratti bianchi con dieta priva di iodio, che mi diede come risultato delle tiroidi atrofiche anzichè ipertrofiche — posso adunque trarre le seguenti provvisorie conclusioni:

1° L'endemia gozzo-cretinica è in diretto rapporte coll'uso di determinate acque gozzigene.

2° I principi attivi di tali acque non sono, probabilmente, germi specifici, ma sostanze chimiche, magari anche elaborate da microorganismi che agiscono tossicamente sull'organismo, ed assieme più direttamente sulla tiroide.

3° Tali sostanze tossiche verosimilmente entrano in azione coi composti iodati dell'organismo, e più specialmente coll'ormone iodato della tiroide.

4° Molte sostanze estranee all'organismo o generate abnormemente in esso in speciali circostanze fisio-patologiche — come nel climaterio, nella gravidanza, nello stesso morbo di Basedow — possono entrare in reazione coi principi iodati della tiroide; onde si dovrebbe ammettere una genesi plurima del gozzismo, per varie cause fra loro differenti, ma aventi effetti somiglianti.

5° Tali sostanze gozzigene sono, con tutta probabilità, contenute nelle acque consumate nei territori ad endemia, ed in quantità che potrebbe anche essere infinitesimale. In alcune località, come nella zona gozzigena della alta Val Secchia, vi pervengono per la dissoluzione in esse di speciali componenti chimici del terreno locale. In altre località potrebbere pervenire anche per altre vie.

6° Tra le varie sostanze da me sperimentate, non ho per ora dati sufficienti per affermare che si possa prenderne alcuna in seria considerazione nella etiologia del gozzismo. Si impongono nuove ricerche analitiche sulla composizione chimica e biochimica delle acque gozzigene, tenendo presente che gli agenti ricercati potrebbere anche essere elementi rari, ed attivi in dosi estremamente piccole.

Sono lieto che queste mie conclusioni concordino in gran parte con quelle dei valorosi colleghi che mi hanno preceduto in questa discussione, e più specialmente colle tesi sostenute dai Prof. Bérard e Galli Valerio pei rapporti fra la endemia e la qualità speciale delle acque potabili; del prof. Bérard più particolarmente pei rapporti fra l'agente gozzigeno e il metabolismo iodico presieduto dalla tiroide: dei prof. M. Carrison e Bircher per la natura molteplice degli agenti che possono provocare il gozzismo.

Goitre épidémique et avitaminose.

Dr. Marcel Rhein, Strasbourg.

Ce que je vais vous exposer n'est ni le résultat d'expériences, ni celui d'observations, c'est le fruit de la lecture d'anciens ouvrages traitant de l'étiologie du goitre endémique. Car il y a peu de maladies sur lesquelles nous possédions une telle profusion d'anciennes observations. Elles n'attendent que d'être utilisées.

Je voudrais apporter ici quelques idées sur cette variété d'apparition du goitre endémique qu'on dénomme le goitre épidémique. Je n'ai pas besoin de vous définir ce qu'est le goitre épidémique. Il se distingue du goitre endémique ordinaire par le fait qu'il frappe simultanément un nombre plus ou moins grand d'individus vivant dans une communauté telle que casernes, pensionnats, orphelinats et prisons. En outre il apparaît très brusquement, en 10—20 jours, de là son autre dénomination de goitre aigu. Le nombre d'observations faites dans le courant du 19e siècle est assez grand. D'excellentes et de nombreuses descriptions en ont été faites surtout dans les Recueils de Médecine Militaire. Laveran, médecin militaire, auquel nous devons la découverte de l'hématozoaire du paludisme, les a collectées dans son Traité des maladies des Armées. De nos jours le goitre épidémique semble devenir plus rare et même avoir disparu dans les armées. Il apparaît parfois encore dans les pensionnats et les orphelinats.

Ce n'est pas une maladie dangereuse; le grand intérêt qu'on lui porte en pathologie est surtout d'ordre théorique, car toute théorie viable du goitre endémique doit englober cette apparition spéciale qu'est le goitre épidémique. On a essayé de donner diverses explications du goitre épidémique, qui avaient surtout rapport aux conditions spéciales de la vie militaire, mais dès qu'on essaye de les appliquer aux épidémies survenues ailleurs, par exemple dans les prisons, elles perdent toute leur valeur. Au fond, il n'existe aucune explication satisfaisante du goitre épidémique.

Ce qu'il y a de positif dans les observations du goitre épidémique se résume en quelques phrases: 1e Le goitre épidémique

n'est toujours apparu que dans les zones où règne le goitre endémique, par exemple, en France à Briançon, à Annecy, à Clermont-Ferrand, à Neuf-Brisach et ailleurs. 2e Toujours les officiers et sous-officiers des régiments ou bataillons affectés sont restés indemnes, même ceux qui avaient vécu au milieu de la troupe. 3e Jamais on n'a observé la moindre contagion de la population civile par les soldats atteints, ni d'ailleurs d'autres soldats d'autres régiments indemnes, mis pêle-mêle parmi les soldats malades (il existe là-dessus une très intéressante et concluante expérience du médecin militaire Czernicki). 4e Jamais on n'a observé une apparition simultanée du goitre chez les usagers civils des eaux potables employées par les soldats atteints, donc faillite complète de la théorie de la transmission hydrique du principe goitrigène, du moins dans le goitre épidémique.

Parmi les anciennes observations j'en ai trouvé deux qui me paraissent particulièrement intéressantes et qui, il me semble, nous donnent la clef de l'énigme du goitre épidémique. Elles datent toutes les deux du 18e siècle. L'une est relatée par Simonin dans sa Topographie Médicale de Nancy et a rapport à la thèse du médecin militaire Valentin, intitulée de la façon suivante (je donne avec intention le titre exact): Dissertatio medico-chirurgica de struma bronchocele dicta et hemeralopia. Valentin a observé de 1784 à 1789 environ 700 cas de goitre épidémique et un nombre également élevé d'héméralopies sur les soldats de da caserne Ste-Catherine à Nancy. Je rappelle ici qu'on entend par héméralopie la cécité survenant à la tombée du jour (Nachtblindheit), surtout désagréable pour le soldat montant la garde, car il ne distingue absolument plus rien, même au clair de lune.

L'autre notice analogue se trouve dans Thouvenel, Traité sur le Climat d'Italie, ouvrage paru en 1792. Thouvenel relate, en parlant du goitre épidémique, qu'on a fréquemment observé dans les garnisons établies sur les bords du Rhin le goitre épidémique et l'héméralopie.

Nous voyons donc à deux reprises une coïncidence ou une alternance du goitre épidémique et de l'héméralopie. Y a-t-il simple coïncidence fortuite ou les mêmes causes sont-elles à l'origine des deux maladies si différentes? J'opine pour cette dernière manière de voir. Car le traitement des deux affections a également de fortes analogies. Il est principalement alimentaire: dans l'héméralopie, du foie de bœuf, dans le goitre épidémique, augmentation des rations et allocations de vin; plus tard on a ajouté le traitement iodique. Or, nous savons aujourd'hui que l'héméralopie est une

avitaminose et même un des exemples les plus purs: kératomalacie et héméralopie apparaissent quand il y a carence en graisse et disparaissent rapidement après ingestion de vitamine A, appelée aussi facteur liposoluble A.

Alors, par analogie, ne pourrait-on pas appliquer également au goitre épidémique la notion d'avitaminose? Je suis d'avis que oui. Cela expliquerait 1° l'immunité des officiers et sous-officiers, dont l'alimentation était, il ne peut y avoir là-dessus aucun doute, plus variée, moins uniforme et meilleure que celle du simple troupier; 2° La non-contagion de la population civile, qui a également les moyens de s'alimenter un peu plus à son gré.

Tout se passe dans le goitre épidémique comme si, à la suite d'une avitaminose spéciale, l'organisme était beaucoup plus susceptible de subir l'influence du principe goitrigène, il est comme sensibilisé. C'est le goitre endémique rendu beaucoup plus rapide et simultané sur des organismes préparés en commun.

Cet essai d'explication du goitre épidémique comme une avitaminose trouve un sérieux appui dans des hypothèses et expériences récentes sur l'étiologie du goitre endémique. Je voudrais citer avant tout les idées de Mr Stiner qui, à différentes reprises, a défini le goitre endémique comme une avitaminose, et un travail tout récent de Mr Mac Carrison qui, à l'aide d'une nourriture privée de vitamines, a réussi à provoquer des goitres sur des rats blancs. Vous pouvez voir également, dans le même ordre d'idées, dans cette exposition, une belle préparation sortant de l'Institut du Prof. Huguenin, faite par Mlle v. Fischer, et montrant des glandes thyroïdes de rats blancs, nourris avec et sans vitamines. Monsieur le Prof. Silberschmidt a également, dans son rapport, rappelé en termes éloquents le rôle important des vitamines dans le développement du goitre.

L'héméralopie ainsi que le scorbut ont été souvent observés sur les équipages des navires en mer, le goitre épidémique jamais. Il reste rivé à la terre et même à des terres spéciales, aux sols goitrigènes ou, pour rester dans les idées que j'ai déduites de l'étude de la répartition du goitre en Alsace, aux sous-sols à conditions hydro-géologiques spéciales (nappe d'eau souterraine courante, à une faible profondeur). L'avitaminose prépare l'organisme à subir l'attaque du principe goitrigène qui reste tout entier à trouver. L'avitaminose fait fonction de mordant. De nombreuses relations entre les sécrétions internes et les vitamines nous sont déjà connues, je citerai les travaux de Mr Abderhalden et de Mr Biedl; la relation décrite viendrait s'y ajouter.

De là aussi l'immunité presqu'entière de l'animal sauvage vis-à-vis du goitre endémique — observée par maints auteurs, surtout par le regretté savant B. Grassi — qui ne devient goitreux que quand il est en captivité dans une contrée à goitres et qu'il ne peut plus choisir sa nourriture comme il veut. Je rappelle à ce sujet les belles préparations du Prof. Huguenin, montrées ici-même, et je renvoie à l'intéressant ouvrage de Mr Fox, de Philadelphie, pour le grand nombre d'observations de goitre chez des animaux sauvages tenus en captivité.

Peut-on faire entrer dans le même cadre d'idées le goitre épidémique de la truite qui a fait de si grands ravages aux Etats-Unis? Est-il provoqué par une alimentation trop uniforme dont on connaît la similitude avec l'alimentation sans vitamines? Mr Marine, au Congrès de Pathologie Comparée à Paris, en 1912, l'a expliqué comme l'effet d'une alimentation aphysiologique. S'il en était ainsi, ce serait un bel exemple de patho- physiologie comparée s'étendant depuis les poissons et les oiseaux jusqu'aux mammifères.

Qu'est-ce qui découle de cette manière de voir: une avitaminose ou une alimentation aphysiologique comme cause du goitre épidémique?

1° Pour la recherche du principe goitrigène, cela donnera à l'expérimentateur un réactif bien plus sensible; ses essais se feront bien plus rapidement, quand il emploiera des animaux sensibilisés. Encore faudra-t-il trouver la composition optima de l'alimentation sensibilisatrice.

2° La conception exposée pourrait donner une explication des variations de l'intensité du goitre endémique et surtout de la forte augmentation, vers la fin et après la guerre, dans les pays où l'alimentation avait dû être rationnée (Kropfwelle).

3° Pour la prophylaxie elle incite à laisser, comme y a déjà insisté Mr Stiner, la nourriture aussi riche que possible en vitamines et aussi variée que possible. Est-ce à son vin — dont le Prof. Bérard a montré la forte consommation dans les villages en France — que la France doit sa forte diminution du goitre? Cela paraît fort possible.

Je termine. Sans méconnaître, en quoi que ce soit, la grande importance de l'iode interne dans la physiologie de la glande thyroïde, dans la production du goitre et dans sa prophylaxie, je crois que la notion d'avitaminose ou nutrition aphysiologique éclaire le problème du goitre d'une manière nouvelle.

* * *

Résumé.

Parmi les anciennes observations sur le goitre épidémique, il convient d'en citer deux qui sont particulièrement intéressantes au point de vue de son étiologie.

La première est rapportée par Valentin dans sa thèse (1789), intitulée : Dissertatio medico-chirurgica de struma bronchocele dicta et hemeralopia. Valentin a observé, de 1784 à 1789, simultanément, une forte épidémie de goitre et d'héméralopie (plus de 700 cas) sur les soldats de la caserne Ste-Catherine à Nancy.

La seconde observation est donnée par Thouvenel dans son Traité sur le Climat de l'Italie (1797), où il relate qu'il a souvent vu les goitres aigus se combiner avec l'héméralopie dans les garnisons du Rhin.

Cette coïncidence des deux maladies à allure épidémique ne semble pas être fortuite. L'héméralopie étant une avitaminose, il y a lieu d'admettre pour le goitre épidémique une même origine. Seulement, tandis que l'héméralopie et l'autre avitaminose classique, le scorbut, ont été observés un peu partout, même sur les navires en mer, le goitre épidémique reste rivé aux terrains à goitre. Tout se passe comme si une avitaminose spéciale rendait l'organisme plus sensible vis-à-vis du principe goitrigène. La cause première du goitre épidémique reste, comme pour la forme endémique, le principe goitrigène, encore inconnu. L'avitaminose fait seulement fonction de sensibilisatrice dans l'apparition épidémique du goitre. L'immunité des officiers et sous-officiers ainsi que la non-contagion de la population civile dans les épidémies de garnisons s'expliquent aisément de cette manière. De là sans doute aussi la forte recrudescence du goitre pendant et après la guerre dans les pays qui ont dû rationner leur alimentation. (Kropfwelle).

Ces idées trouvent un sérieux appui dans les observations et déductions de M. Stiner sur le goitre endémique et dans les dernières expériences de M. Mac Carrison. Peut-être peut-on même y rattacher le goitre épidémique de la truite, qui a été défini par M. Marine comme la suite d'une alimentation aphysiologique.

Il s'ensuit que dans les expériences sur l'étiologie du goitre endémique le chercheur aura tout intérêt, pour rendre les animaux-réactifs aussi sensibles que possible dans un délai très court, à les nourrir sans vitamines.

Quant à la prophylaxie, elle se résume dans une alimentation aussi variée et aussi riche en vitamines que possible.

Communication sur l'étiologie du goitre endémique.

Par M. le Dr. Maurice Freyss, Strasbourg-la Robertsau.

Pour obéir à la demande de M. le prof. Galli Valerio, je veux exposer en quelques mots quelles sont les constatations qui ont été faites en France dans le département du Bas-Rhin quant à l'étiologie et à la répartition du goitre endémique.

Le travail du Dr. Rhein «La répartition du goitre endémique en Alsace», publié en 1923, et sa carte explicative nous montrent que, dans les départements du Haut- et du Bas-Rhin, il y a deux zones bien nettes qui sont goitreuses, les vallées des Vosges et une large bande de terrain qui longe le Rhin. Dans le département du Bas-Rhin cette bande de terrain correspond, il me semble, à la région entre le Rhin et l'Ill. Toute la partie intermédiaire entre le versant des Vosges et la région du Rhin est à peu près indemne, surtout dans la région que forme la terrasse de Loess, où la nappe d'eau souterraine est très profonde. C'est tout le contraire de ce que nous trouvons entre le Rhin et l'Ill, où la nappe souterraine se trouve à deux et trois mètres de profondeur et moins encore dans certaines contrées.

Depuis l'année 1924 l'inspection scolaire a été introduite dans le département du Bas-Rhin. Jusque là elle n'existait que dans les villes, spécialement à Strasbourg. Les résultats de l'examen des écoliers des deux années 1924—1925 et 1925—1926 nous permettent à nouveau de constater, comment se répartit le goitre dans le département. J'ai pu me convaincre par les chiffres de la statistique, que ce qu'avait trouvé le docteur Rhein est parfaitement exact. Pourtant j'ai pu préciser la fréquence du goitre pour certaines régions. Le résultat pour tout le département est: en 1924 à 1925: 4,1% goitre palpable, 3,3% goitre visible, 0,97% goitre fortement hypertrophié; en 1925—1926: 3,8% goitre palpable, 2,7% goitre visible, 1% goitre fortement hypertrophié. Il n'y a pas de différence sensible entre les deux années.

Le pourcentage relativement bas provient de l'absence presque complète du goitre dans la région intermédiaire entre les Vosges et le Rhin et du fait que la fréquence du goitre a diminué dans les vallées des Vosges pour des raisons analogues à celles dont a parlé

M. le prof. Bérard dans son rapport: amélioration de l'hygiène en général, meilleure captation des sources, influence du tourisme, émigration. Dans bien des vallées il y a encore des crétins, mais ils sont pour la plupart âgés et ils deviennent de plus en plus rares.

Je n'insiste pas, pour m'occuper principalement de la région goitreuse qui longe le Rhin. Elle est indubitablement celle où le goitre est actuellement le plus répandu dans le département et où il a même augmenté à certains endroits. Dans la région de Markolsheim, en aval de Colmar, je trouve plus de 40% de goitre chez les écoliers. A Markholsheim même, le médecin inspecteur des écoles trouve 54 goitres palpables, 44 visibles et 10 fortement hypertrophiés sur 241 enfants. Les conditions hygiéniques de cette contrée semblent être manifestement mauvaises et la possibilité d'infection par la nappe souterraine plus grande qu'ailleurs.

Je passe à la Robertsau, où j'ai étudié la question du goitre depuis une vingtaine d'années et depuis 1924 en collaboration avec M. le prof. Borrel. Tourdes a trouvé parmi les écoliers de la ville de Strasbourg en 1854 7% de goitreux et parmi les écoliers de la Robertsau, aux portes de la ville, 19 %.

Krieger, Woehrlin et Fischer constatèrent chez 2630 écoliers de la ville en 1883: 32% de goitre léger, 6,4% de goitre moyen et 2,2 % de goitre fortement développé. A la Robertsau chez 566 écoliers 44,2% de goitre léger, 7,7% de goitre moyen, 1,6% de goitre fortement développé. Actuellement il faut, il me semble, surtout relever la grande différence qu'il y a entre la fréquence du goitre chez les écoliers des deux banlieues situées sur le bord de la terrasse de Loess, a savoir Koenigshofen avec 10% et surtout Kronenberg avec 2%, et de la banlieue de la Robertsau avec 22,2% (1924—1925).

L'étude des conditions étiologiques de l'endémie goitreuse de la Robertsau a relevé les conditions d'hygiène défectueuses de ce milieu. Le niveau de la nappe souterraine de l'eau se trouve de 2 à 3 mètres au dessous du sol, ce que j'ai pu contrôler par quelques puits ouverts qui se trouvent encore dans l'endroit. A certains moments, le niveau ne varie que peu, mais quand le Rhin monte, il se produit de fortes oscillations. Il s'agit donc d'une nappe d'eau souterraine qui est en mouvement (Dr. Rhein). Elle est souillée par les nombreux puisards qui forment des trop-plein pour les fosses d'aisance; en outre par le fumier, le purin employé en grande quantité par les maraîchers et les cultivateurs. C'est parmi les maraîchers et les cultivateurs, puis aussi parmi les femmes d'ouvriers que j'ai observé le plus souvent le goitre et aussi les formes les

plus volumineuses du goitre charnu. Je n'en ai jamais vu, par contre, chez les bateliers qui vont, des journées entières, chercher le gravier sur les îles du Rhin.

La canalisation urbaine d'eau potable est installé depuis bien longtemps à la Robertsau, mais une partie de la population ne s'en sert pas et préfère l'eau des puits, qui sont d'une profondeur variable de 4 à 7 ou 8 m. La mauvaise qualité de ces eaux a maintes fois été constatée par les analyses faites à l'Institut d'Hygiène.

Comme médecin inspecteur scolaire j'ai pu constater que 66,4% des écoliers porteurs de goitre buvaient en 1924 de l'eau des puits alimentés par la nappe souterraine et 33,6% de l'eau de la canalisation urbaine. D'autre constatations ont montré que 61% d'enfants goitreux habitent un rez-de-chaussée. Le goitre prédomine donc chez les sujets vivant au voisinage du sol. L'importance de l'habitation inhygiènique quant à l'étiologie du goitre a souvent été relevée. A la Robertsau il y a beaucoup de maisons basses, construites au ras du sol, dans lesquelles il faut encore descendre une marche pour y pénétrer. J'ai trouvé souvent d'autres symptômes de troubles endocriniens chez les habitants de ces maisons; chez les jeunes filles, au moment de la puberté, et chez les adultes et vieillards du rhumatisme chronique déformant, attribué par Léopold Lévy et de Rothschild à une insuffisance thyroïdienne.

Comme à l'école une classe de fillettes d'environ 10 ans m'avait impressionné, parceque 18 sur 30, soit 60 %, avaient un goitre assez volumineux, M. le prof. Borrel proposa l'examen des selles de ces élèves. Ces observations ont été étendues à 60 élèves en tout qui étaient goitreuses. Par ces recherches, non seulement la fréquence d'infestation, mais également l'indice d'infestation ont été mis en évidence. Ce dernier est exprimé par le nombre d'œufs trouvé pour 100 champs microscopiques dans des conditions d'observations analogues.

A titre de comparaison, la recherche des œufs d'Hélminthes a été également pratiquée dans les fèces de jeunes filles dont aucune n'était goitreuse et qui fréquentaient une école de Strasbourg dans des conditions d'alimentation urbaine normales (aucun goitre à l'école).

Alors que 90 % des jeunes filles du milieu goitrigène présentaient des parasites intestinaux, on n'observa que 25 % dans le milieu témoin non goitrigène. L'intensité de l'infestation ressort davantage encore de la comparaison des indices d'infestation moyens, qui sont de 93,4% dans le milieu goitrigène, pour 30% dans

le milieu exempt de goitre. Il y avait chez les goitreuses: 51,7 % d'écolières infestées d'Ascaris, 80 % d'écolières infestées de Trichocéphales; chez les non goitreuses: 5 % d'écolières infestées d'Ascaris, 20% d'écolières infestées de Trichocéphales *).

Faut-il admettre que cette infestation vermineuse du tractus intestinal, qui paraît être un des meilleurs indices d'une contamination digestive (Borrel), soit la seule cause étiologique du goitre observé chez ces écolières? Je ne le crois pas. Comme il a été relevé bien des fois au cours de cette conférence, il y a une série de causes qui peuvent se combiner. Ces fillettes marchaient vers la puberté, leur système nerveux entier faisait tous les jours un effort à l'école (le Prof. Veil a relevé l'importance du système nerveux dans cette question). Avant tout, elles se trouvaient dans un milieu où le goitre est endémique de tout temps.

La conclusion à en tirer est celle-ci: qu'en milieu goitrigène, il ne faut pas oublier de rechercher l'Hélminthiase chez les goitreux, de nettoyer le tractus intestinal, de prescrire une cure anti-vermineuse avant le traitement aux préparations iodées, quand il sera encore nécessaire.

Sous ce rapport, je suis parfaitement d'accord avec M. le Prof. Galli-Valerio, avec les docteurs Messerli et Folley. Nos différentes recherches nous amènent aux mêmes conclusions.

En 1924 j'ai souvent observé des femmes entre 25 et 40 ans, chez lesquelles le goitre se développait ou augmentait de volume en même temps qu'elles étaient atteintes de fatigue générale et d'anémie. L'examen des selles révélait des œufs de Trichocéphales. Je ne crois pas que ce ver soit toujours aussi inoffensif qu'on l'admet en général. Pour moi, je n'ai pas vu de symptômes d'hyperthyroïdie, comme le dit le Dr. Folley, mais plutôt d'hypothyroïdie avec anémie et fatigue. L'étude de l'Hélminthiase s'impose dans les régions goitrigènes pour l'avenir; on verra alors si nos constatations se confirmeront.

Je veux ajouter que pendant les années 1923—1924 j'ai pu constater qu'il y a des «années à goitre», des années, où cette endémie prend une plus grande extension, où elle prend même le caractère de l'épidémie, pour perdre de nouveau peu à peu de son intensité et de sa fréquence, comme cela est le cas dans les épidémies des maladies contagieuses en général.

*) Conditions étiologiques de l'Endémie goitreuse de la Robertsau. Par A. Borrel, L. Boëz et M. Freyss. Comptes-Rendus des Séances de la Société de Biologie 1925, p. 232.

En 1923—1924 j'ai non seulement observé de nombreux goitres se développant et grandissant rapidement chez des écoliers et des adultes, mais également chez une vingtaine de chiens. Les symptômes étaient les mêmes chez l'homme et le chien, et dans quelques cas le développement du goitre put être observé simultanément chez l'un et chez l'autre.

L'observation de deux portées goitreuses d'une chienne fox-terrier non goitreuse est particulièrement intéressante. Chez la première portée le goitre était bien développé, mais je pus le faire disparaître complètement chez une des chiennes par le traitement iodé ordinaire, administré dans du lait. La seconde portée fut fortement goitreuse dès la naissance. Deux chiens mâles périrent comme meurent les enfants atteints du goitre des nouveaux-nés, dont nous a parlé M. le Prof. Aschoff. Une chienne de cette portée fut sauvée, parce qu'elle fut amenée à l'Institut d'Hygiène. Une troisième portée fut complètement indemne de goitre en 1925. C'est pour cela que j'admets, que le caractère d'épidémie qu'avait pris l'endémie goitreuse à Robertsau en 1923—1924 a pris fin en 1925.

Dans deux cas je vis se développer presque simultanément un goitre chez l'homme et le chien. Un homme de 29 ans, souvent en contact avec le chien de la maison, vint me trouver, parceque son cou grossissait très vite, l'empêchant de fermer son col. Un traitement avec une préparation iodée fit disparaître le goitre en quelques semaines. Un examen du chien de la maison me révéla qu'il était porteur d'un goitre volumineux. Ce chien ayant été acquis pour des recherches scientifiques, son successeur direct n'eut aucun signe de goitre, mais celui qui habite la même niche depuis un an ou plus a de nouveau un goitre bien développé, tout en ne buvant que de l'eau de la canalisation urbaine.

Un autre cas intéressant est celui d'un sculpteur de 45 ans et de son chien. Lui aussi vint me consulter pour un goitre grossissant très vite. Le traitement iodé à très petites doses amena une disparition à peu près complète en trois semaines, mais alors les symptômes de l'intolérance pour l'iode se manifestèrent dans toute leur violence avec amaigrissement, tachycardie, agitation nerveuse. Dans ce cas j'eus l'idée de donner également de petites doses d'iodure au chien très goitreux, lui aussi, comme son maître. Le chien présenta exactement les mêmes symptômes d'intolérance pour l'iode, avec amaigrissement prononcé, agitation etc. Il devint tellement méchant, qu'il fallut le tuer. Je vins malheureusement trop tard pour pouvoir faire l'examen de la glande thyroïde.

Kröpfe und Infektionen.

Von E. Folley.

Die Kröpfe zerfallen in zwei grosse Gruppen.

1. Die während des Lebens bestehenden aber an der Leiche verschwindenden Kröpfe. Zu diesen gehört der Basedowkropf.
2. Die Kröpfe, die während des Lebens bestehen und auch an der Leiche weiter dauern. Der endemische Kropf gehört zu dieser zweiten Gruppe.

Der Basedow-Kropf wird von einer Infektionskrankheit verursacht, und in zwei Fällen hat der Krankheitsstoff auf Mäuse übergeimpft werden können, aber er ist weder serienweise übertragbar noch kultivierbar gewesen.

Der endemisch parenchymatöse oder kystische Kropf befällt nur Personen, die von zwei unabhängig voneinander bestehenden Infektionen befallen sind, und wobei jede einzelne Infektion einen bestimmten Grad der Schwere erreichen muss. Eine Therapie, die diese Infektionen herabsetzt ohne sie ganz zu vertreiben, erreicht das vollkommene Verschwinden der parenchymatösen Kröpfe, aber bleibt oft ohne Einfluss auf die kystösen.

Basedowsche Krankheit.

Die Basedowkrankheit ist unzutreffenderweise exophtalmischer Kropf genannt worden. Der Kropf und der Exophtalmus sind dabei nur Nebenerscheinungen im Verlaufe einer Infektionskrankheit, deren eine der wichtigsten Wirkungen darin liegt, dass sie eine übertriebene Erweiterung aller Gefässe mit Verlust ihres Tonus nach sich zieht. Diese Gefässerweiterung mit Verlust des Tonus wird bei Beginn der Krankheit am Ursprungsteile des Aortenbogens lokalisiert beobachtet. Später verbreitet sie sich auf die Brust- und Unterleibs-Aorta, auf die Hals- und die Kopfschlagader und auf die andern grösseren Gefässe (Siehe hierüber meine Bemerkungen an die Académie des Sceiences vom 11. und 18. Februar und 21. Mai 1918). Alle Gefässe, in allen Gefässystemen geraten in Unordnung (vergrösserter Durchschnitt, verminderter Tonus, anormale Zusammenziehung etc.), gleichviel, ob es sich um solche von grossem oder kleinem Kaliber handle, die Haargefässe

inbegriffen. Abgesehen von der klassischen Symptomenlehre besteht also bei der Basedowkrankheit als wesentliches Merkmal eine allgemeine Gefässerweiterung und weitreichende Unordnung im ganzen Blutumlauf. Diese Gefässerweiterung prägt sich aus im Bereich der Augenhöhlen durch die Exophtalmie, im Bereich der Schilddrüse durch deren Vergrösserung und durch eine übertriebene oder abgeschwächte Ausscheidung, im Bereich der Bauchspeicheldrüse durch vermehrte Ausscheidungen (pankreatische Diarrhöe), im Bereich der schweisserzeugenden Drüsen durch sehr reichliche und starke Schweissabsonderung etc. etc.

Dieser Gefässerweiterung und den aus ihr entspringenden Veränderungen der Drüsen gehen andere Symptome voraus, worunter ich nur die Ptosis aller Unterleibsabschnitte des Verdauungsapparates hervorheben will. Diese Ptosis ist sehr hervortretend, steht in einem gewissen Missverhältnis zu dem Zustand der Unterleibsmuskeln, der dem Anscheine nach normal sein kann.

Diese Ptosis hat durch ihr frühes Auftreten und ihre Schwere seit langer Zeit unsere Aufmerksamkeit auf sich gezogen, und ich denke, dass sie einen Teil der Symptome der Basedowschen Krankheit bedingen könne. Alle von dieser Krankheit Befallenen leiden an zeitweiligen oder chronischen Infektionen der Lungen und der Urinwege; diese Infektionen stehen im Zusammenhange mit Krankheitszuständen des Darmes. Diese enteropulmonären und enterorenalen Infektionen sind meiner Ansicht nach bezeichnend für die wichtigsten Spirillosen (siehe unten im Kapitel betreffend den endemischen Kropf).

Die allgemeine Gefässerweiterung, die Ptosis der Verdauungsorgane, die Infektionen der Nieren wie der Lungen sind sehr auffällig und dauern selbst dann fort, wenn die Behandlung den Kropf und den Exophtalmus zum Verschwinden bringt.

Während Jahren habe ich Basedowkranke beobachtet, deren Zustand durch Radiotherapie oder durch chirurgische Eingriffe so sehr gebessert war, dass man sie für geheilt halten konnte. Doch erschien die Besserung als Heilung nur infolge des Gegensatzes mit dem früheren Bild, das die schreckeneinflössende Basedowkrankheit hervorgerufen hatte. Alle Kranke, die ich habe beobachten können, sind schliesslich doch in einen Zustand des Verfalls geraten, ähnlich gewissen Formen der Syphilis, ohne Kropf, ohne Glotzäugigkeit; sie sind unter einem Complex von Symptomen gestorben, die mich auf den Gedanken gebracht haben, dass die Basedowsche Krankheit durch eine Infektion hervorgerufen wird, deren Keim unbekannt ist.

Meine Versuche, die Krankheit experimentell zu reproduzieren, haben diese meine Ansicht bestätigt. In einer ganzen Reihe von misslungenen Experimenten, zu welchen ich Extrakte, Marksubstanz, Einimpfung ganzer Organe, Schilddrüse, Brustdrüse verwendet habe, habe ich mich bemüht, die abdominale Ptose, die mir meine klinischen Beobachtungen an den Erkrankten gezeigt hatten, durch Tierversuche hervorzurufen. Ich habe eine Reihe von Basedowschen Störungen eintreten sehen, die jedoch schnell wieder verschwanden. In einer letzten Reihe von Versuchen habe ich Material gebraucht, das ich von Basedowkranken, die an einer akuten und bösartigen Form der Krankheit litten, entnommen hatte. In ihrem Blut und in ihrem Harn habe ich bewegliche Mikroorganismen festgestellt, die den Spirochaeten gleichen, aber sich von ihnen dadurch unterscheiden, dass sie sich nicht in denselben Nährmedien züchten lassen. Nachdem ich einer Anzahl von erwachsenen Mäusen das Blut und den Bodensatz des zentrifugierten Harnes eingeimpft hatte, haben die Versuchstierchen einen gewaltigen Exophtalmus, einen grossen Kropf und ein charakteristisches Zittern gezeigt; sie sind nachher eingegangen, und wie bei den Basedowkranken zeigten ihre Kadaver nun keinen Kropf und keine Glotzäugigkeit mehr. Bei der Autopsie habe ich das Wiederaufleben der Thymus festgestellt; sie nahm einen grossen Teil des Brustkorbes ein. Ich habe erfolglos versucht, die Infektion auf andere Mäuse zu übertragen, indem ich das Material dazu den toten Mäusen entnahm. Versuche, den Mikroorganismus, den ich bei den Kranken und bei den infolge der Impfung eingegangenen Mäusen festgestellt hatte, zu kultivieren, sind erfolglos geblieben.

Endemischer Kropf.

Bevor ich an die Untersuchung des endemischen Kropfes herantrete, muss ich näher darlegen, was ich unter „Spirilloiden“ verstehe. Gewisse Spirillen oder Spirochaeten erscheinen in den Reinkulturen nur in zwei Formen; die granulierte Form, die widerstandsfähig ist und den Bakteriensporen ähnelt, und die Spiralform. Die Spirilloiden sind Mikroorganismen, die ich später beschreiben werde und die in Spirillenform nur während einer Phase ihrer Evolution bestehen, in deren Verlauf sie die verschiedensten Aspekte annehmen können. Diese Spirilloiden zeigen ebenfalls granuläre Formen, die in Bezug auf ihre Widerstandsfähigkeit den Bakteriensporen ähnlich sich verhalten. Diese Granula der Spirillen, Spirochaeten und Spirilloiden sind ultramikroskopisch und filtrierbar, während die andern Evolutionsformen

nicht durch den Filter gehen. Die Mehrzahl der Parasiten leben im Inneren der Zellen des Wirttieres; infolge dieses intrazellulären Aufenthaltes sind sie auch in ihrer Wirkung einander ähnlich; bei gleicher Menge bestimmter mit Parasiten verschiedener Art behafteter Zellen zeigt der Kranke fast immer die gleichen Symptome. Gewisse dieser Mikroparasiten leben nur in einer einzigen Gattung von Zellen, andere halten sich bei beginnender Infektion nur in einer oder mehreren Zellgattungen, ergreifen dann aber auch alle möglichen andern Zellen des Wirtes. Eine Haematospirille lebt nur in den roten Blutkörperchen als kleine Kugel, dagegen kann die Spirochaete pallida mit der Zeit sich über fast alle möglichen Arten der Zellen eines Menschen verbreiten.

Die Spirochaeten, Spirillen, Spirilloiden sind die Ursache einer Gruppe von chronischen Krankheiten, deren Symptome einander ziemlich ähnlich sind, und die ich vorläufig unter dem allerdings nicht ganz zutreffenden Namen der Spirillosen bezeichnen will. Diese von intrazellulären Parasiten, die häufig gut ertragen werden und nur durch ihre grosse Zahl wirken, hervorgerufenen Spirillosen zeigen als charakteristische Züge namentlich:

1. Dystrophien, Entwicklungsanomalien von Organen oder von ganzen Gruppen von Organen, Veränderungen an schon voll entwickelten Organen.
2. Lungeninfektionen, deren Ursache im Darme liegt.
3. Infektionen der Harnwege, deren Ursache ebenfalls im Darme liegt.

In der folgenden sehr abgekürzten Zusammenfassung werde ich mich auf diese klinischen Merkmale beschränken.

Die Spirillosen können endogener oder exogener Art sein. Endogen sind sie z. B., wenn eine ererbte gutartige Syphilis verstärkt wird durch hinzutretende banale Infektionen, wenn eine Hämatospirochaetosis bösartig wird durch die Einwirkung der Influenza, etc. Exogen nennen wir sie, wenn eine starke Infektion auf die Aufnahme von Granula (Sporen) von Spirillen, Spirochaeten, Spirilloiden im Wasser zurückzuführen ist. Das Wasser, die Milch, die Gemüse können Infektionsträger sein. Für die Hervorbringung der Symptome der Spirillosen kommt die Zahl der Parasiten in Betracht, aber auch das Verhalten des infizierten Organismus. Der von der Krankheit ergriffene Organismus kann, je nach den klimatischen, hygienischen und Ernährungsverhältnissen grössere Störungen aufweisen, obschon die Zahl der Mikroparasiten sich nicht oder nur um ein Geringes verändert hat.

Nachdem dieses festgestellt ist, gehen wir an die biologische Untersuchung der Kropfbehafteten, die nach zwei Richtungen zu führen ist: Untersuchung des kropfbehafteten Organismus und Untersuchung des Kropfes selbst.

Alle Kropfbehafteten zeigen Dystrophien, die denen ähnlich sind, welche die medizinische Literatur bei der erblichen Syphilis beschrieben hat.

Alle Kropfbehafteten weisen Infektionen der Harnwege auf, die mit krankhaften Zuständen des Darmes Hand in Hand gehen. Die Harninfektion ist dauernd oder intermittierend; zahlreiche Arten von Bakterien können dabei vorkommen. Im Bereich des Darmes geht eine anormale Resorption von gelösten chemischen und geformten Stoffen vor sich. Das organische Sieb, das es den Produkten der Verdauung gestattet, in den Blutstrom überzugehen, wirkt nicht mehr ordnungsgemäss und lässt eine Menge Elemente durch, die normalerweise im Darme bleiben müssten. Die Bakteriurie charakterisiert einen pathologischen Zustand, der von einer sehr intensiven Spirillose hervorgebracht wird. Diese Krankheit ist nichts als der Beweis der Desorganisation des Filtersystems des Darmes.

Alle Kropfbehafteten zeigen dauernde oder intermittierende Lungeninfektionen, die mit der schlechten Funktion des Darmes in Verbindung stehen. In den Lungen kann man alle möglichen Bakterien, Wurmembryonen in verschiedenen Entwicklungsstadien usw. finden. Das Zusammentreffen der Darm- und Lungeninfektion kennzeichnet wichtige Spirillosen in gleicher Weise, wie es die Darm- und Niereninfektion tut.

Alle Kropfkranken sind mit verschiedenen Arten von Spirillen, Spirochaeten und Spirilloiden behaftet. Die Zahl dieser Kleinparasiten in einem mm^3 Blut oder Gewebe ist immer sehr hoch, sie erreicht oft viele Millionen bis Milliarden und geht manchmal in Zahlen hinein, welche nach dem hübschen Ausspruch von Eggenberger «font penser à l'éternité».

Zu der intensiven Spirillose der Kropfbehafteten (die sowohl klinisch als bakteriologisch definiert ist), gesellt sich stets eine schwere Würmerinfektion des Darmes. Alle Kropfkranken bergen in ihrem Darme zahlreiche Arten von Würmern, deren jede durch eine grosse Anzahl von einzelnen Individuen vertreten ist. Die am häufigsten angetroffenen Arten sind, nach ihrer Vertretung geordnet, die Askariden, die Oxyuren und Trichocephalen. Die Askariden und die Trichocephalen allein üben eine sicher feststellbare Wirkung bei dem Entstehen des Kropfes aus. Diese Arten können

jede allein oder nebeneinander vorkommen. Den Trichocephalen scheint bei der Hervorbringung der zusammenfassend als Hyperthyreoidismus bezeichneten toxischen Erscheinungen eine grössere Wichtigkeit als den Askariden zuzukommen.

Das biologische Studium des Kropfes hat mich in die Lage versetzt, die Intensität der Spirillose im Bereich der Schilddrüse festzustellen. Die Untersuchung des Kysteninhalts hat erwiesen, dass die Kysten gleichzeitig botanische und zoologische Gärten sind. Es finden sich darin kultivierbare und nichtkultivierbare Bakterien, Schimmelpilze, Hefen, Spirillen, Spirilloiden, Spirochaeten, Wurmembryonen, Gregarinen, Coccidien. Im Bereich des Kropfes und in den Kysten stellt man keine beständige Flora und Fauna fest, eine Tatsache, die in Gegensatz zur Spirillose und zur intestinalen Wurminfektion tritt, wie man sie stets im Organismus der Kropfkranken antrifft.

Von diesen experimentellen Feststellungen ausgehend, habe ich gedacht, dass der Kropf zum Verschwinden gebracht würde, wenn es gelänge, die Spirillose und die Wurminfektion zu vertreiben. Von meinen Kollegen, die meinen Direktiven folgen, und von mir selbst erzielte Ergebnisse haben diese Hypothese durchaus bestätigt. Die Behandlung erfolgt in zwei Stadien:

I. Behandlung der Wurmerkrankung mittelst Oleum Chenopodii, abends beim Zubettegehen fünf Glutoidkapseln mit je 10 Tropfen, am Morgen beim Erwachen fünf Gelatine-Kapseln mit je 10 Tropfen einnehmen und drei Stunden hierauf ein Abführmittel mit Jalapa, Scammonium oder Rhamnus, dermassen, dass im Verlauf des Vormittags wenigstens vier Stuhlgänge erfolgen.

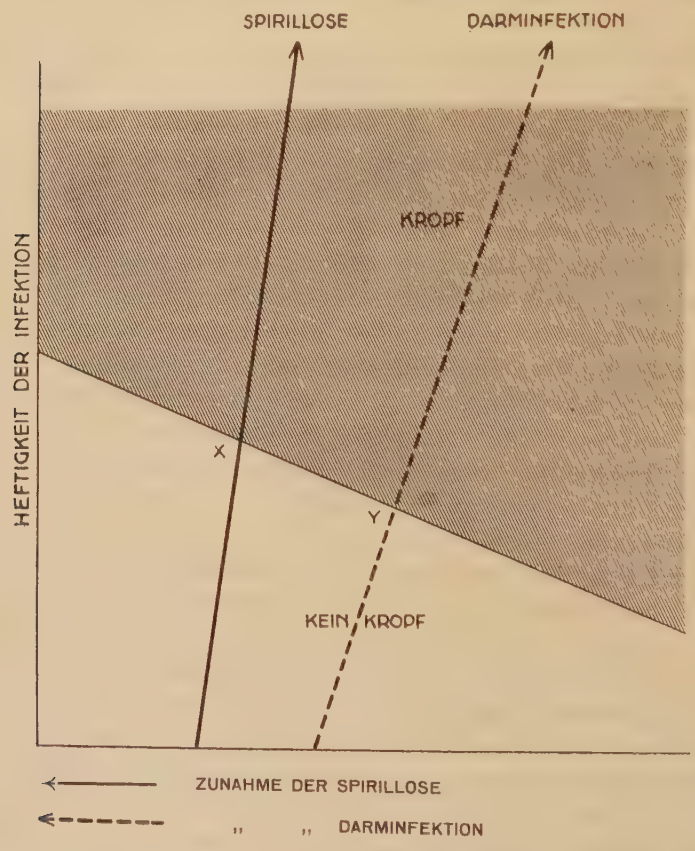
Diese Behandlung bezieht sich auf Erwachsene; die Darmausscheidungen muss man zur Vermeidung von Unfällen überwachen. Die Askariden verschwinden vollständig bei dieser Behandlung, während für die Trichocephalen die vollständige Vertreibung niemals hat festgestellt werden können. Die anderen Wurmmittel, die ich etwa vorgeschrieben habe, haben mir keine so zufriedenstellenden Erfolge gebracht, wie das Chenopodiumöl.

II. Die Behandlung der Spirillose geschieht leicht mittelst arsenikhaltiger, dem Sulfarsenol ähnlicher Mittel und durch den Mund einzunehmender Quecksilberprodukte. Das Sulfarsenol z. B. wird unter die Haut eingespritzt in einer Dosis von 24 Centigrammen alle drei Tage, bis auf eine Gesamt-Dose von höchstens 4 Gramm. Die parenchymatösen Kröpfe nehmen unter der Wirkung des ersten Grammes bedeutend ab und verschwinden vollständig, bevor die Gesamtdose von 4 Gramm eingespritzt ist. Die

Kysten werden im Allgemeinen nicht beeinflusst. Trotz des Verschwindens des Kropfes habe ich festgestellt, dass das Ergebnis dieser Behandlungsweise meistens eine blosse mehr oder weniger deutliche Abschwächung der Darminfektion und der Spirillose erzielt.

Die Arsenik-Quecksilberbehandlung bringt eine Besserung der Spirillosen hervor, heilt sie aber ebenso wenig als ein Wechsel der Lebensart, des Klimas, der Hygiene oder der Ernährung. Die Vakzinetherapie allein hat es mir gestattet, eine organische Desinfektion vorzunehmen, die viel vollständiger ist und infolgedessen viel bessere Erfolge gibt.

Man kann die Ergebnisse meiner Untersuchungen und meiner Behandlungsmethoden in einem Schema darstellen.



Wenn bei einem Kranken die Spirillen den Wert X und dazu die Darminfektion den Wert Y überschreitet, so tritt *Kropf* auf.

Hält sich eine von diesen Infektionen oder beide unter den kritischen Werten X bzw. Y, so entsteht *kein Kropf*.

Geographische Beobachtungen.

Herr Dr. Chagnot, der über meine wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Laufenden ist, hat die Gegend von St-Loup, wo er seit einigen Jahren praktiziert, durchforscht; die nachfolgenden Zeilen sind von diesem Kollegen, den ich die Ehre habe, zu meinen Freunden und Schülern zu zählen.

St-Loup (3000 Einwohner) liegt in einer weiten und sumpfigen Ebene, die von zahlreichen von den letzten Ausläufern der Vogesen herabfliessenden Wildbächen gebildeten Flüsschen durchlaufen wird. In dieser Ortschaft nimmt die Zahl der Kropfkranken seit 30 Jahren zu, während der Typhus seither vollständig verschwunden ist. Seit 1897 wird das Trinkwasser, das von allen Einwohnern des Ortes ausschliesslich verwendet wird, aus einer einzigen Quelle bezogen, von der aus das Wasser in einem Röhrensystem zur Verteilung kommt. Das Wasser ist sehr rein und sowohl chemisch als bakteriologisch geprüft worden.

Früher kam das Trinkwasser aus zahlreichen offenen Brunnen oder direkt aus den Flüssen. Heute wie früher gibt es im Ort keine Abflusskanäle und auch keine Abtrittgruben etc. Im Gegensatz zu früher sind jetzt die zahlreichen Flussarme durch Anschwemmungen verengt, sodass die geringste Erhöhung des Wasserstandes die Ueberschwemmung der Ebene, der Gärten und des Erdgeschosses der Häuser bewirkt; das wiederholt sich mehrere Male des Jahres und zu jeder Jahreszeit. Die Wurmendemie ist bedeutend, im Mittel sind 62,5 % der Bevölkerung davon betroffen ((95 % der Kinder und 40 % der Erwachsenen). Die Kropfendemie betrifft 27,5 % der Bevölkerung; davon sind 45 % Frauen und 10 % Männer.

Corbenay (1028 Einwohner). Im Jahre 1860 war dieses Dorf wie heute St-Loup, d. h. es wurde jedes Jahr mehrere Male von der Combeauté, die auch durch St-Loup fliesst, überschwemmt. Das Trinkwasser wurde direkt aus diesem Flüsschen und aus einigen Brunnen entnommen; heute kommt das Trinkwasser aus den gleichen Bezugsquellen. Ehemals war ⅓ der Bevölkerung kropfbehaftet. Seither ist eine einzige Aenderung eingetreten: das Flüsschen ist eingedämmt worden und es ist kein Moor mehr vorhanden. 12,45 % der Bevölkerung, davon 20 % Kinder und nur 5 % Erwachsene, sind mit Darmwürmern behaftet; der Kropf ist sehr selten, es gibt davon im Dorfe nur 7 Fälle.

Fougerolles (5000 Einwohner) liegt ebenfalls an der Combeauté, flussaufwärts von Corbenay und ungefähr 12 km von diesem Dorfe entfernt. Es gibt dort, wie in St-Loup, keine Abflusskanäle, keine Hygiene, keine Strassenpolizei; das Trinkwasser

wird ausschliesslich offenen Brunnen, die im Dorfe zerstreut liegen, entnommen. Jedes Jahr tritt das Flüsschen wiederholt über die Ufer. Der Typhus herrscht endemisch in dem Orte, die mit Eingeweidewürmern behafteten Einwohner sind zahlreich, 50% im Mittel; man zählt dort ungefähr 12,5 % Kropfbehaftete, wovon 20 % Frauen und 5 % Männer. (Die Untersuchung hat sich noch auf andere Dörfer erstreckt, aber der Raummangel hindert mich, die Resultate dieser Nachforschungen mitzuteilen).

Ich schliesse aus meinen Studien über die geographische Verteilung des Kropfes folgendes:

I. Es besteht keinerlei Beziehung zwischen den Kropfendemien und den Typhusendemien.

II. Die chemische Beschaffenheit des Wassers hat keinerlei Einwirkung auf das Entstehen des Kropfes.

III. Es besteht eine Beziehung zwischen der Wurmendemie und der Kropfendemie.

IV. Die Theorie der ungenügenden Ernährung und des Mangels an Vitaminen scheint für diese Gegend nicht anwendbar; ihre Bewohner leben im Wohlstand, sie haben eine reichliche und mannigfaltige Nahrung. Fast alle Haushaltungen besitzen einen (häufig überschwemmten) Garten und geniessen viele Rohprodukte (Erdbeeren, Salate, etc.).

V. Die Feststellungen stimmen überein mit der Theorie von Eggenberger über die Schwankungen der elementaren Baustoffe im Organismus (Mangel oder Ueberfluss); Schwankungen, welche die Sensibilität und Resistenz des Organismus auf exogene und endogene Infektionen ändern.

Ich hätte hier gerne einige Bemerkungen beigefügt, die aber wegen Raummangel wegbleiben müssen.

Schlüsse.

I. Die nach Basedow genannte Krankheit stellt sich nur als eine Episode einer allgemeinen, noch wenig bekannten Infektion dar.

II. Die Basedowkrankheit wird in milden Fällen verwechselt mit Symptomen der Wurmintoxikation, der bei den Kropfbehafteten vorhandenen Unfähigkeit, Jod zu vertragen, des Hyperthyreoidismus etc.

III. Die Kropfendemie entsteht durch die gleichzeitige Wirkung von Spirillosen und von Darminfektionen.

IV. Die chemische Beschaffenheit des Wassers hat auf das Entstehen des Kropfes keinen Einfluss. (Beispiel von Corbenay).

V. Es besteht keinerlei Beziehung zwischen der Kropfendemie und der Typhusendemie. (Beispiel von St-Loup und von Fougerolles).

VI. Die Theorie des Jodbedürfnisses ist nicht zu vereinen mit den Ergebnissen der Untersuchungen Chagnot's. Unsere gemeinsamen Feststellungen betreffend die Wirkung des Jodes auf den Kropf haben uns dazu geführt, dieses Heilmittel als unfähig den Kropf vollständig zu vertreiben und als sehr gefährlich mit Rücksicht auf die nervösen Störungen, die es bei dem Kropfbehafteten hervorbringt, zu betrachten. Wir haben daher die Jodtherapie, sei es mit Jod allein, sei es mit Jod in Verbindung mit anderen Mitteln, vollkommen aufgegeben.

VII. Die Theorien, die der ungenügenden Ernährung und dem Mangel an Vitaminen grosse Bedeutung beilegen, werden anscheinend durch das Beispiel der von Chagnot beobachteten Bevölkerung für die Gegend von St. Loup widerlegt. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, dass sie in andern Gegenden bei der Entstehung des Kropfes eine wichtige Rolle spielen.

VIII. Diese wenigen kurzzusammengefassten Beobachtungen zeigen, dass ein einfaches Hinunterdrücken der Spirillose und der Darminfektion genügt, um den Kropf zum Verschwinden zu bringen. Diese Eindämmung kann man ebenso gut mit der Behandlung, die ich angegeben habe, als durch eine Veränderung der Lebensart, durch einen Klimawechsel, durch die Hygiene etc. erzielen.

Anmerkung bei der Niederschrift:

Erst vor kurzer Zeit habe ich durch Zufall von den Veröffentlichungen Stiner's Kenntnis erhalten. Dieser Autor hat u. a. Ansichten von bemerkenswertem Scharfblick über die Beziehungen von Kropf, Zahnkaries und Krebs geäussert. Ich bin überzeugt, dass in Zukunft die Theorien und Versuche Stiner's einen entscheidenden Einfluss auf unsere Kenntnisse und Anschauungen über die genannten Krankheiten gewinnen werden.

Ricerche sull' etiologia del gozzo.

Dott. Achille Marchesa Monneret, Armeno (Italia).

I precedenti oratori ci hanno detto con quanta volubilità di dimensioni si presenti la tiroide nell' organismo umano, certo che nessuna parte del nostro corpo si mostra tanto differente di volume a secondo della regione in cui si nasce e si vive, tanto che si potrebbe parafrasare il proverbio italiano in Paese che vai tiroidi che trovi».

A queste ipertrofie, nel senso lato della parola, corrisponde tutta una gamma di entità morbose che va dal gozzo (nelle specifiche sue varietà) al cretinismo, al sordomutismo, alla balbulzie, al nanismo, al mixedema, al morbo del Basedow etc.

Ma se poderosi lavori di minuziose ricerche che valenti scienziati sono andati a riferirci, in questa conferenza ci hanno ampiamente illuminato sulla anatomia, fisiologia e patologia della tiroide — altrettanto non possiamo con altrettanta convinzione dire sulla etiologia della endemia del gozzo.

Ed io credo — condividendo in ciò pienamente quanto prima di me disse il Dr. Muggia, che una della principali cause sia da ricercarsi nella mancanza di una comunità di accordi nelle direttive da seguirsi nelle ricerche.

Bisognerbbe:

1° Predisporre riguardo all' estensione ed alla gravità delle endemie, delle statistiche quanto più precise è possibile fondandole su criteri uniformi. Cosi solo i resultati ottenuti da osservatori diversi in diverse regioni potranno compararsi fra di loro, e già questo esame dal quale direi quasi deve esulare, la personalità dell'inquirente (che troppe volte senza volerlo, lascia trasparire nelle sue ricerche qual'è a priori la sua convinzione) potrà con maggior facilità aversi qualche definizione esatta e positiva. Così la classifica della Commissione Svizzera non pare possa adattarsi per quei paesi, che pur avendo delle notevoli endemie di gozzo, queste non presentano, specie nell' ipertrofia della tiroide, la gravità che ha nella stessa Svizzera. E sarebbe certo meglio secondo Muggia una valutazione che prendesse per base la conformazione della linea anteriore del collo a secondo che essa sia concava, come nel normale, retta ò convessa.

2° Stabilito il modo con cui si presenta un endemia in una data regione, l'entità e l'estensione di essa, porla in rapporto, come già nel convegno 1909 di Milano aveva proposto Cerletti, con tutte le condizioni ambientali.

Seguendo, in parte modificando od ampliando le direttive del Cerletti, ho fatto ricerche in alcuni paesi posti sul versante occidentale del Mottarone (gruppo montuoso che si trova tra il lago Maggiore ed il lago d'Orta) paesi nei quali l'ipertrofia della tiroide si riscontra con notevoli percentuali. In primo luogo di ogni comune e frazione ho rilevato oltre alla popolazione globale e sparsa, l'altitudine, la posizione, i dati climaterici, la qualità geologica del terreno, i dati riguardanti la falda acquea, i corsi d'acqua coll'origine di questi e la distanza dell'abitato, quale sia la vegetazione, quale la coltivazione, e l'irrigazione del terreno, quali i prodotti di esso.

Ho dedotto le percentuali di mortalità generale, di mortalità nei primi due anni di vita, di natalità, di morbilità e quali fossero le principali cause di morte, tutto ciò da 1910 al 1927.

Ho dedotto dagli esiti di leva dei nati dal 1830 al 1906, tutte le percentuali di riformati con speciale riguardo ai riformati per gozzo, cretinismo, sordomutismo, deficienza di statura fissandone pei riformati per gozzo e cretinismo il nome e la regione in cui abitano.

Per la popolazione in genere ho rilevato lo stato di ricchezza, i lavori cui in modo particolare attendono, se e dove emigrano. Passando allo studio delle abitazioni ho stabilito tutte le particolari condizioni della casa, della stalla e dei letamai in rapporto all' igiene. Ho fissato quale fosse l'alimentazione idrica, quale l'alimentazione abituale e se con prevalenza di qualche sostanza, in ultimo quale il genere di vita e se in comune cogli animali domestici o solo a contatto con animali.

Scendendo all' esame degli scolari, ho predisposto una cartella personale per ciascuno. In questa trascrivo, oltre al nome, cognome, sesso, paternità, maternità, data di nascita, classe che frequenta, alcuni dati anamnestici in rapporto a malattie ereditarie, se l'allattamento fu naturale (materno o mercenario) od artificale, l'epoca dei primi passi, delle prime parole, della dentizione, le malattie pregresse, lo stato delle abitazioni e dell' alimentazione seguendo gli stessi criteri in quanto ho fatto riguardo per la popolazione in generale. Stabilita la costituzione scheletrica, ne ho segnato prelevando i dati ogni trimestre l'andamento della statura, del peso, dello stato della dentatura ed in modo particolare del diametro anteroposteriore e della circonferenza del collo, e dimensione della

tiroide (diametro transversale ed altezza dei lobi). Il corpo insegnante mi riferì pure trimestralmente per ciascun allievo classificandoli in due categorie, di sufficienti ed insufficienti.

A differenza della maggioranza dei ricercatori nelle mie tabelle riassuntive ho diviso gli scolari per anno di età e non per classe che frequentano, cosa che mi ha dato la possibilità di formare una ultima tabella indicante la classe che frequentano gli scolari che hanno la tiroide ipertrofica a confronto degli altri a tiroide normale.

Delle tabelle riferisco i dati principali.

CONSORCIO MEDICO

Armeno - Agrano - Miasino - Coiromonte - Sovazza

Abitanti tot. 4984.

Comune	Popolazione	Altitudine	Mortalità	Mortalità entro 1 prim 2 anni	Natalità	N. Visitati leva 1830-1906	N. Riformati	Percentuale riformati per				N. Scolari	N. Scolari non tiroide ipert	Per anf. scolari con tir. ipert	Percentuale Bovini in rapp. popolazione
								Riformati	gozzo	gozzo cret ecc. dei visitati	delic. stat.				
			‰	%	‰			%	‰	‰	‰			%	%
Armeno	1987	523	16.38	12.50	20.57	1538	358	23.20	23.40	37.70	39.00	242	172	71.00	40.41
Agrano	737	459	16,28	11.96	19.84	560	113	20.00	23.20	25.00	64.28	98	53	54.10	13.24
Miasino	1120	485	16.65	14.72	18.52	1032	225	21.80	8.84	14.53	42 40	93	50	53.76	11.60
Coiromonte	421	810	17.22	14.05	17.96	351	84	21.08	17.09	25.64	82.62	37	17	46.00	65.32
Sovazza	719	626	14.25	14.45	31.29	595	113	19.00	8.38	11.76	47.05	116	47	40.50	76.50

Constatato poi come nella frazione di Bassola avessi degli scolari 86% con notevole ipertrofia della tiroide, e di riformati per gozzo l'altissima percentuale di 170 ‰ ho voluto di questa fare un censimento completo.

Per ogni famiglia ho fatto una cartella speciale, raggrupando assieme le famiglie unite da vincoli di parentela, e facendo per alcune l'albero genealogico. Ho dato una particolare importanza al luogo di nascita degli individui e genitori e se l'individuo è immigrato o emigrato (e dove).

Comune di Armeno — Frazione di Bassola.

	Totale	Maschi	Femmine
Popolazione	127	61	66
Con tiroide ipertrofica . . .	86 (68,5 %)	40 (32,3 %)	46 (36 2 %)
Scolari	15	8	7
Con tiroide ipertrofica . . .	13 (86,66 %)	7 (46,66 %)	6 (40,00 %)

Famiglia Romagnoli (Bassola).

Romagnoli Leandro (Bassola) gozzuto	Filomena in Bogianchini (Agrano) gozzuta	2 figli riformati per gozzo
	Teresa in Andreini (Agrano) gozzuta	1 „ „ „ „
	Giovanni (Pescone di Agrano) gozzuto	1 „ „ p. balbuzie
Meazza Carolina (Agrano)	Antonio (Bassola) gozzuto	4 „ con tiroide ipertrofica 2 „ riformati per gozzo 1 „ „ p. epilessia 6 „ con tiroide ipertrofica 1 „ „ „ normale

Conclusioni? il mio lavoro non ha assolutamente alcuna pretesa, direi, conclusiva, nè ne avrebbe la possibilità, ad esso vanno abbinate tutte quelle altre ricerche chimiche e batteriologiche indispensabili per una giusta valutazione delle cause dell' endemia.

Dalle ricerche fatte nei cinque comuni del mio consorzio medico, su una popolazione di circa 5000 abitanti posti ad un altitudine sul livello del mare variante dai metri 300 ai mille, con notevoli profonde differenze sia riguardo alla natura del terreno, alla vegetazione, coltivazione, stato di ricchezza, abitudini, alimentazione, abitazioni etc. confrontando particolarmente le diverse carte topografiche eseguite, posso dedurre:

La vita a contatto od in comunione cogli animali non ha alcuna influenza sulle endemie di gozzo là ove l' ambiente è in condizioni igieniche buone od almeno discrete. (A Sovazza ove l' allevamento del bestiame è assurto a vera industria ed ove perciò sono maggiormente seguite le regole di pulizia, massima è la percentuale dei bovini, minimo il numero di gozzuti.

La qualità e quantità dell' acqua usata per l'alimentazione (come dalle abituali analisi chimiche e batteriologiche) non presenta influenza notevole: vediamo infatti frazioni a brevissima distanza usufruenti della stessa acqua presentare enormi differenze nel numero di gozzuti. Altrettanto può dirsi riguardo alla natura del terreno, alla coltivazione, vegetazione, etc.

Evidente invece è l'influenza dello stato di ricchezza delle condizioni delle abitazioni e della qualità dell' alimentazione.

Le migliorate condizioni igieniche ambientali ed una più sana ed abbondante alimentazione hanno però un influenza unicamente riguardo al grado di ipertrofia della tiroide. In questi ultimi anni i gozzi sono diminuiti notevolmente di volume ma sono aumentati altrettanto di numero.

Uno dei fattori che con maggiore costante frequenza si riscontra è quello dell'ereditarietà, ereditarietà che non cessa di manifestarsi (maggior recettività dell'individuo) anche quando qualche discendente emigra dal sito ove il gozzo è endemico per portarsi in altri ove è puramente sporadico.

Résumé de la discussion.

Prof. Galli-Valerio:

De l'ensemble des rapports et des communications sur l'étiologie et la prophylaxie de l'endémie thyroïdienne, il résulte que la majorité s'est prononcée en faveur de l'étiologie hydrique. Quand au mode d'agir de l'eau dans le développement de l'endémie, l'accord n'a pas pu se faire jusqu'à maintenant, car si les uns pensent à de germes spécifiques ou non spécifiques contenus dans l'eau, d'autres pensent à des substances spéciales contenues dans certains sols traversés par les eaux goitrigènes, ou à une composition particulière chimique de l'eau. Quant aux germes très variés et innombrables que quelques observateurs ont affirmé d'avoir trouvé dans les goitres, j'avoue que je suis très sceptique et que pour mon compte je n'ai jamais été capable de les voir.

Quoi qu'il en soit, cet accord de la majorité des rapporteurs et de ceux qui ont participé à la discussion, sur le rôle de l'eau dans le développement de l'endémie thyroïdienne, a une importance très grande pour la prophylaxie de l'endémie, car elle nous porte à améliorer les eaux potables dans les zones infectées. Cette lutte pour l'amélioration des eaux potables dans les zones à endémie thyroïdienne sera certainement appuyée même par ceux qui déclarent ignorer la cause du goitre, mais qui reconnaissent qu'une eau infectée peut aggraver un goitre déjà existant.

Prophylaxe der endemischen Struma.

Prophylaxe der endemischen Struma.

Von Prof. Wagner-Jauregg.

Die Prophylaxe einer Krankheit muss wirksam werden, bevor die Gefährdung durch die Krankheit eintritt. Auf den endemischen Kropf angewendet heisst das, die Prophylaxe muss schon auf das Kind im Mutterleibe, ja vielleicht schon auf die Keimzellen einwirken; denn der Kropf findet sich dort, wo er endemisch auftritt, nicht selten schon beim Neugeborenen. Ich habe z. B. gemeinsam mit Dr. Diviak an einem Orte in einer ausgesprochenen Kropfgegend durch mehrere Jahre sämtliche Neugeborenen untersucht und bei 25 % derselben Kropf gefunden. Es war das ein Ort, an dem sich z. B. bei Besichtigung einer Mädchenklasse der Volksschule (11—12jährige Mädchen) 80% der Kinder mit Kropf Nr. II und III der Schweizer Skala behaftet gefunden haben. Und dass der Kropf der Mutter auf die Entwicklung des Kropfes bei den Kindern von grossem Einfluss sei, sowie dass es familiäre Anlagen zur Erkrankung an Kropf gebe, ist nicht zu bezweifeln.

Die Prophylaxe einer Krankheit muss sich ferner, wenn sie sicher wirksam sein soll, auf alle von der Krankheit Gefährdeten erstrecken. Das ist dort, wo der Kropf endemisch ist, die ganze Bevölkerung; denn, wer heute keinen Kropf hat, kann nicht wissen, ob er ihn nicht morgen bekommen wird. Ich verweise nur darauf, dass in den zahlreichen Kropferhebungen in den Schulen ausnahmslos die Kropfhäufigkeit von den niederen zu den höheren Klassen zunimmt.

Die Prophylaxe einer Krankheit soll endlich möglichst der Inititative des Einzelnen entrückt sein; denn wie schwer eine hygienische Massregel gegen den Unverstand der Menschen durchzusetzen ist, ersieht man aus den Schwierigkeiten, mit denen z. B. die Blatternschutzimpfung an vielen Orten noch heute zu kämpfen hat.

Von diesen drei Gesichtspunkten aus ist die Kropfprophylaxe durch jodiertes Kochsalz, wie sie zuerst in der Schweiz eingeführt wurde, eine ideale Prophylaxe, oder vielmehr sie kann es werden, wenn sich ergibt, dass gewisse Voraussetzungen zutreffen.

Nachdem man nämlich die Heilwirkung, welche das Jod beim Kropf entfaltet, kennen gelernt hatte, war der Gedanke, dieses Mittel prophylaktisch anzuwenden, so nahe liegend, dass er schon wiederholt ausgesprochen, ja auch schon einmal, in Frankreich im Beginne der 50er Jahre des vorigen Jahrhunderts, verwirklicht worden war; ein Versuch, der allerdings damals, weil er nicht genügend vorbereitet war, scheitern musste.

Die Schwierigkeit der Durchführung dieses Gedankens lag darin, dass man bald nach der Erprobung der Heilwirkung des Jods beim Kropf auch die Erfahrung gemacht hatte, dass die Zufuhr des Jods auf viele Menschen schädlich wirke, und insbesondere auf viele Kropfträger, indem dadurch Krankheitszustände erzeugt werden, die man später als Hyperthyreoidismus erkannt hat.

Es galt also festzustellen, ob es eine Dosis von Jod gibt, die noch gross genug ist, um prophylaktisch zu wirken, und schon klein genug, um keine schädliche Wirkungen zu entfalten.

Es ergibt sich also als erste prinzipielle Frage, ob die im Schweizer Vollsalz enthaltene Menge von Jod gross genug ist, um eine ausreichende prophylaktische Wirkung zu entfalten. Ist also die Dosis von 0.005 Jodkali auf ein Kilogramm Kochsalz, wie sie das Schweizer Vollsalz enthält, ausreichend, um die Entstehung von Kröpfen zu verhüten?

Ein Material zur direkten Beantwortung dieser Frage liegt noch nicht vor, und kann auch noch nicht vorliegen. Das wird erst der Fall sein, wenn die Altersklassen von Kindern in die Schule gekommen sein werden, die schon unter der Einwirkung des Vollsalzes entstanden sind, denn eine Sichtung der ganzen Bevölkerung ist erst in der Schule möglich. Das wird aber selbst bezüglich der untersten Schulklassen (6—7 jährige) erst der Fall sein, wenn die Vollsalzprophylaxe 7—8 Jahre gedauert hat; denn nach dem soeben Gesagten muss ja die Prophylaxe schon auf die Erzeuger, besonders auf die Mütter eingewirkt haben.

Diese Bedingung wird aber in der Schweiz, selbst im Kanton Appenzell, wo das Vollsalz schon 1922 eingeführt wurde, erst im Schuljahre 1929/30 erfüllt sein; in Oesterreich 1930/31.

Ausserdem werden aber beweisende Zahlen nur dort zu erlangen sein, wo die Vollsalzprophylaxe bei der ganzen Bevölkerung eingeführt ist, denn sonst wird es schwierig sein, im Einzelfalle immer mit der nötigen Bestimmtheit zu entscheiden, ob ein vorkommender Kropf durch Unwirksamkeit oder durch Ausbleiben

der Prophylaxe zu erklären ist, um so mehr, als ja auch die Erzeuger in Betracht kommen.

Diese allgemeine Prophylaxe ist aber auch in der Schweiz erst in sechs Kantonen durchgeführt, nämlich in Waadt und Nidwalden seit 1924; seither sind, wie ich erfahre, Neuenburg, Schaffhausen, Schwyz und Zug hinzugekommen. Auf die Erfahrungen in diesen Kantonen wird sich also in den nächsten Jahren die Aufmerksamkeit vor allem richten müssen. Dazu kämen, wie ich erst kürzlich erfahren habe, die Bezirke Kempten und Sonthofen im Allgäu, wo ebenfalls der Vollsalzgebrauch allgemein geworden ist.

Einzelne Beobachtungen liegen aber schon jetzt vor, welche die prophylaktischen Wirkungen des Vollsalzes in günstigem Lichte sehen lassen.

Zeller berichtet 1925 aus Appenzell, dass 22 Gebärende, die während der ganzen Gravidität nur jodiertes Salz konsumiert haben, ohne Ausnahme Kinder zur Welt brachten, mit nicht tastbaren Schilddrüsenseitenlappen und einem eben noch (oder gar nicht fühlbaren) Isthmus, während von neun Säuglingen, deren Mütter der Prophylaxe nicht teilhaftig waren, nur zwei solche Verhältnisse aufwiesen.

Noch wichtiger ist die von Wegelin festgestellte Tatsache, über die de Quervain in seinem Düsseldorfer Referate Mitteilung machte. Wegelin fand, dass die Neugeborenenschilddrüsen nach Vollsalzbehandlung der Mütter nicht nur kleinere Dimensionen aufwiesen als beim Gebrauche des gewöhnlichen Kochsalzes, sondern dass sie im Gegensatz zu der gewöhnlichen bernischen Neonatenstruma einen normalen histologischen Bau mit kolloidhaltigen Bläschen zeigen.

Bis aber umfangreichere Beobachtungen über die prophylaktische Wirkung des Vollsalzes vorliegen, sind wir darauf angewiesen, aus der therapeutischen Wirkung desselben auf die zu erhoffende prophylaktische Wirkung Schlüsse zu ziehen.

Die Feststellung der Jod-Dosierung des Vollsalzes ist ja auf Grund von therapeutischen Versuchen erfolgt. Nachdem Hunziker in Jahre lang fortgesetzten Versuchen festgestellt hatte, dass $^1/_{10}$ Milligramm Jodkali als tägliche Dosis imstande ist, die Kröpfe bei Schulkindern zum Verschwinden zu bringen, und nachdem Bayard zuerst an einem kleinen Material von fünf Familien und später an der Bevölkerung von zwei Dörfern gezeigt hatte, dass man sogar noch mit einer kleineren Dosis Kröpfe zum Schwinden zu bringen vermag, war man der untersten Grenze der Dosis,

mit der man noch eine Wirkung zu erzielen hoffen konnte, nahe gerückt. Denn man näherte sich jener Dosis von Jod, die der Mensch selbst in kropfverseuchten Gegenden, wie die Versuche von v. Fellenberg gezeigt haben, in Nahrung, Wasser und Luft einerseits täglich zu sich nimmt, andererseits ausscheidet.

Dass durch die Joddosis des Vollsalzes Kröpfe bei jugendlichen Individuen und auch bei manchen Erwachsenen zum Verschwinden gebracht werden können, ist durch die Versuche von Bayard in der Schweiz, von Kaspar in Wien nachgewiesen.

Es ist aber anderseits auch durch Versuche an Schulkindern nachgewiesen, dass durch diese und selbst durch viel grössere Joddosen nicht alle Kröpfe der Schulkinder zum Schwinden gebracht werden können.

Tschamler in Innsbruck hatte z. B. nach fast zweijähriger Behandlung von Schulkindern mit Jodostarintabletten (zu 0,005 Jod pro Woche, also einer der Vollsalzdosis bedeutend übersteigenden Jodmenge) noch 2,1% resp. 0.04% Kropf Nr. III und IV bei Knaben und 4,9%, resp. 0,2% bei Mädchen. Die Zahlen vor der Behandlung waren 8,8%, resp. 1% bei Knaben, 15,7%, resp. 2,2% bei Mädchen. Immerhin nähern sich diese Zahlen der Kropffreiheit schon so sehr, dass man bei noch viel früherem Einsetzen der Behandlung vielleicht schon einen vollen Erfolg erwarten könnte. Aber die Erfahrungen lauten nicht in allen Mitteilungen über Schulbehandlung des Kropfes ebenso günstig.

Man kann also aus den Erfolgen der Schulbehandlung noch keinen ganz sicheren Schluss auf eine voraussichtlich durchschlagende Wirkung der Vollsalzprophylaxe ziehen.

Die zweite prinzipielle Frage, ob die Joddosis des Vollsalzes klein genug ist, um keine schädlichen Folgen herbeizuführen, kann nicht unbedingt bejaht werden.

De Quervain hat schon vor der Einführung des Vollsalzes die Möglichkeit betont, dass einzelne Menschen auch diese Dosis nicht vertragen können, und es sind später tatsächlich solche Fälle von einwandfreien Beobachtern festgestellt worden. Ihre Zahl ist aber von manchen Seiten, die der Vollsalzprophylaxe prinzipiell ablehnend gegenüberstehen, bedeutend übertrieben worden. Vor allem sind dem Vollsalze eine Menge von Jodschädigungen, die gar nicht mit dem Gebrauche, aber teilweise mit der Einführung desselben zusammenhängen, angerechnet worden. Die Einführung des Vollsalzes ist unter einer gewissen Propaganda erfolgt; es sind populäre Vorträge gehalten worden, es ist in medi-

zinischen und nicht medizinischen Zeitungen viel über die Jodprophylaxe geschrieben worden. Es hat sich auch sofort die pharmazeutische Industrie dieser Frage bemächtigt, ein Kapitel, das Herr Hunziker in einem sehr interessanten, aber leider bisher nicht veröffentlichten Opus dramatisch bearbeitet hat.

Es haben sich infolgedessen viele Menschen ihrer Kröpfe besonnen und haben sich irgendwelche Jodpräparate, meistens mit Umgehung der Aerzte, verschafft, ohne von der richtigen Dosierung eine Ahnung zu haben. Das sind die Schäden der sogenannten wilden Kropfbehandlung. Sie ist also in dem dargestellten Sinne eine Folge der Einführung der Jodsalzprophylaxe. Sie ist aber eine Brücke, über welche die Jodsalzprophylaxe unvermeidlicher Weise hinüber muss, besonders so lange man an dem Prinzip der vollen Freiwilligkeit des Vollsalzbezuges festhält.

Man hat nach Mitteln gesucht, um diese wilde Kropfbehandlung einzuschränken und hat verlangt, dass der Verkehr mit jodhaltigen Mitteln und ihre Verschreibung gesetzlich geregelt werde.

Ich stehe solchen Massregeln skeptisch gegenüber. Das beste Mittel, um die wilde Kropfbehandlung abzuschaffen, wäre die obligatorische Einführung des Vollsalzes, wie sie in der Schweiz schon in den erwähnten sechs Kantonen besteht, denn dann braucht von der Sache nicht mehr viel geredet zu werden, und in dem Masse, als die Kröpfe verschwinden, findet auch die wilde Kropfbehandlung keinen Boden mehr.

Es sind aber doch tatsächlich einzelne sichergesellte Jodschädigungen nur durch Vollsalz vorgekommen. In der Schweiz sind Enquêten zur zahlenmässigen Festellung dieser Schäden durchgeführt worden, worüber de Quervain in seinem Referate auf der Düsseldorfer Naturforscherversammlung berichtet hat. Aus diesen Schweizer Enquêten geht hervor, dass solche bloss durch das Vollsalz hervorgerufenen Jodschädigungen doch nur recht selten festgestellt werden konnten und bei den Vollsalzgebrauchern nur ganz wenig häufiger, als solche sogenannte Thyreotoxikosen bei der nicht Vollsalz gebrauchenden Bevölkerung spontan auftreten.

Man wird die seltenen Fälle von Jodschädigungen durch das Vollsalz um so weniger als Argument gegen die Einführung des Vollsalzes geltend machen können, als es ja auch Niemandem einfallen kann, Beschränkungen im Vertriebe unseres täglichen Brotes oder des Kochsalzes (sei es nun jodiert oder unjodiert) zu verlangen, weil das eine bei den Diabetikern, das andere bei den Nephritikern schädlich wirkt.

Wahrscheinlich wird sich aber die allgemeine Einführung des

Vollsalzes in späterer Folge auch insoferne als das beste Mittel zur Vermeidung von solchen Vollsalzschädigungen erweisen, als dieselben hauptsächlich bei älteren Leuten erfolgen, die mit Kropf behaftet waren. Wenn sich aber die Vollsalzprophylaxe bewährt, ist vorauszusehen, dass die Zahl der Kropfträger eine immer kleinere werden wird.

An die Einführung des Vollsalzes knüpfen sich aber sofort eine Reihe weiterer prinzipieller Fragen. Wie lange soll die Vollsalzprophylaxe fortgesetzt werden? Auf diese Frage hat Hunziker schon die richtige Antwort gegeben: so lange als Menschen ein bedrohtes Gebiet bewohnen, bei der sesshaften Bevölkerung also für alle Zeiten. Daran knüpft sich die weitere Frage, in welchem Grade das Prinzip der Freiwilligkeit beim Bezuge des Vollsalzes aufrecht erhalten werden soll.

Man hat in der Schweiz im Beginne den Bezug des Vollsalzes vollkommen freigestellt und sich der Hoffnung hingegeben, dass es im Wege einer sehr intensiven Propaganda gelingen dürfte, den grössten Teil der Bevölkerung zum Gebrauche des Vollsalzes zu bestimmen. Diese Erwartung scheint sich aber nicht zu erfüllen, denn selbst im Kanton Appenzell, in dem ja die Vollsalzprophylaxe zuerst eingeführt wird und in dem Eggenberger mit beispielgebender Unermüdlichkeit für die Ausbreitung desselben wirkt, ist man doch noch vom 100% Vollsalzgebrauch ziemlich weit entfernt.

Man kann aber meiner Meinung nach eine Einrichtung, die eine dauernde sein soll, nicht auf Propaganda allein gründen. Es ist dazu doch ein gewisses Mass von Zwang notwendig. Das Prinzip der Freiwilligkeit kann dabei insoweit gewahrt werden, dass jeder, der das nicht jodierte Salz haben will, dies ausdrücklich verlangen muss, und es vielleicht auch nicht bei jeder Verschleisstelle bekommt, sondern nur bei bestimmten. Diese Ausnahme ist ja schon wegen der allerdings ausserordentlich seltenen Salzverbraucher notwendig, die das jodierte Salz nicht vertragen.

Es wäre demnach nicht die Freiwilligkeit des Bezuges, sondern nur die Freiwilligkeit der Ablehnung des jodierten Salzes gewahrt.

Diese Einrichtung besteht in der Schweiz, so weit ich unterrichtet bin, bisher in den erwähnten sechs Kantonen Waadt, Nidwalden, Neuenburg, Schaffhausen, Schwyz und Zug, ferner in zwei Bezirken des Allgäu. In Oesterreich ist die prinzipielle Belieferung mit Vollsalz leider noch nirgends eingeführt, obwohl viele alpine Bezirke hinreichend nicht nur von Kropf, sondern auch von Kreti-

nismus und Taubstummheit heimgesucht sind, um eine solche Massregel zu rechtfertigen.

Eine solche bis zu einem gewissen Grade zwangsweise Einführung des Vollsalzes, noch dazu als dauernde Einrichtung, ist aber eine sehr einschneidende Massregel. Sie wird nur dort zu rechtfertigen sein, wo der Kropf ein Volksübel im wahrsten Sinne des Wortes ist; wo also nicht nur Kropf bei einem sehr namhaften Teile der Bevölkerung vorhanden ist, sondern wo auch die Begleitübel der Kropfendemie, die kretinische Degeneration in ihren verschiedenen Abstufungen und die endemische Taubstummheit eine beträchtliche Rolle spielen.

Man wird um so mehr überlegen müssen, ob in einem Gebiete die Kropfendemie eine solche Verbreitung hat, dass dadurch die obligatorische Einführung des Vollsalzes gerechtfertigt ist, als ja die Kropfprophylaxe, wie von ihren Verfechtern immer wieder betont wird, ein Experiment im grossen Stile ist, dessen Gelingen auf Grund der wissenschaftlichen Voraussetzungen erwartet und durch die bisher gemachten Erfahrungen sehr wahrscheinlich gemacht wird; der volle unumstössliche Beweis für die erwartete Wirkung des Vollsalzes kann aber erst nach Jahren, ja, wie de Quervain meint, vielleicht erst nach einem Menschenalter erbracht werden.

Wird dieser Beweis gelungen sein, dann wird man sich auch leichter entschliessen können, das Vollsalz auch in solchen Gebieten einzuführen, wo bisher nur der Kropf, nicht aber seine Begleiter, der endemische Kretinismus und die endemische Taubstummheit eine beträchtliche Rolle spielen.

Die falkutative Einführung des Vollsalzes ist aber in diesen Gebieten schon jetzt gerechtfertigt. Dort wird aber auch die sogenannte Schulprophylaxe, die aber in Wirklichkeit keine Prophylaxe, sondern eine Kropfbehandlung ist, eine wichtige Rolle spielen.

Diese Schulbehandlung kann die Vollsalzprophylaxe in mannigfacher Richtung fördern. Erstens bereitet sie die Bevölkerung auf die Einführung der Vollsalzprophylaxe vor und macht sie mit derselben bekannt. Zweitens bietet sie Gelegenheit, den vom Kropf gefährdeten Familien das Vollsalz anzuempfehlen. Diese propagandistische Tätigkeit für die Vollsalzprophylaxe sollte bei der Schulbehandlung des Kropfes nirgends verabsäumt werden. Und drittens macht sie durch ihre unleugbaren Erfolge Stimmung für die Anwendung des Vollsalzes.

Die Schulbehandlung des Kropfes hat aber einen Nachteil: sie wirkt viel zu wenig automatisch, ihre kontinuierliche Durchführung ist zu sehr von dem nicht erlahmenden Pflichteifer und der Gewissenhaftigkeit einer grossen Anzahl von einzelnen Personen und von der verständnisvollen Mitwirkung der Bevölkerung abhängig; sie ist ein Feuer, das nicht von selbst weiter brennt, sondern das immer wieder von neuem angefacht und geschürt werden muss.

In den Verhandlungen, welche im preussichsen Gesundheitsrate im Juni 1926 über die Kropffrage stattgefunden haben, nahm in Zusammenhang mit der Schulbehandlung des Kropfes ein Thema einen breiten Raum ein, auf das ich kurz eingehen möchte.

Bekanntlich fand Walter Jaensch mittels der aus der Tübinger Klinik stammenden Kapillarmikroskopie eigentümliche Veränderungen am Hautkapillarsystem bei mehreren hypothyreotischen Kretinen, die er als Ausdurck einer Entwicklungshemmung auffasst und die er unter Schilddrüssenfütterung sich bessern sah.

In weiterer Verfolgung dieser Befunde fand Jaensch in Kropfgegenden ähnliche Bildungsmängel am Hautkapillarsystem bei Hilfsschülern ohne äussere Anzeichen von Kretinismus, und er konnte bei diesen Kindern durch Schilddrüsen- oder Jodfütterung Besserung, sowohl der Psyche als auch des Kapillarbefundes erzielen.

Inwieferne das von Jaensch und seinem Mitarbeiter Wittneben konstatierte häufige Vorkommen solcher pathologischer Kapillarbefunde bei schwachsinnigen und minderbegabten Kindern im Endemiegebiete einen Hinweis auf eine mit andern Methoden nicht zu erbringende Schädigung der Schilddrüsenfunktion (auch ohne nachweisbaren Kropf) darstellt, werden vergleichende Untersuchungen in andern von der Kropfendemie befallenen und von ihr freien Gegenden zeigen müssen.

Es muss aber als verfrüht bezeichnet werden, wenn man Kapillarveränderungen, deren Auffassung man gewiss noch nicht als ganz feststehend bezeichnen kann, ohne weiteres als Aeusserung einer noch recht mangelhaft definierten Kropfnoxe hinstellen und darauf ein System einer in den Schulen, noch dazu individualisierend, durchzuführenden Behandlung an Stelle der üblichen Schulkropfbehandlung oder gar der Vollsalzprophylaxe einführen will.

Zur allgemeinen Einführung in den Schulen, wie sie Höpfner in seinem bei den erwähnten Verhandlungen erstatteten Referate empfiehlt, eignet sich diese Methode der Ausforschung der einer Jodbehandlung zuzuführenden Schüler schon deshalb nicht, da sie

auf der einen Seite einen ganz bedeutenden Aufwand von zu leistender Arbeit (Aufnahme des kapillarmikroskopischen Befundes, Intelligenzprüfung) erfordern würde, und da andererseits die möglichste Ausschaltung subjektiver Auffassungen hiebei noch viel weniger zu erreichen ist, als bei der doch ziemlich einfachen und leicht nachzuprüfenden Feststellung, ob im Einzelfalle Kropf vorhanden ist und welcher Grad.

Die Vollsalzprophylaxe entfaltet nicht bloss bei der Schuljugend, sondern auch in höheren Altersklassen gewisse kurative Wirkungen, die allerdings schwer zahlenmässig zu fassen sind, weil es nicht möglich ist, eine erschöpfende Sichtung der späteren Altersklassen durchzuführen.

Eine interessante hierher gehörige Mitteilung hat Dr Hans Sepp aus Dietmannsried im Allgäu gemacht, wo nach Mitteilung dieses Autors das Vollsalz in zwei Bezirken, Kempten und Sonthofen, obligatorisch eingeführt ist, so dass es seit Anfang Juli 1924 daselbst ein anderes Salz überhaupt nicht gab, und zwar nicht nur für den Haushalt, sondern auch für industrielle Zwecke und zum Teile auch für die Viehfütterung.

Dr. Hans Sepp hat nun die Beobachtung gemacht, dass seit der Einführung des Vollsalzes in seiner Krankenkassenordination, die also nur von der Schulpflicht entwachsenen Personen besucht wird, immer weniger Patienten wegen Kropf zur Ordination kamen. Während in den sechs Quartalen vor der Einführung des Vollsalzes 15,4—22,6% der Kassenkranken wegen Kropf vorsprachen, sank diese Zahl, fortwährend abnehmend, in den nächsten acht Quartalen von 13,7% auf 3%, bei ungefähr gleichbleibender Frequenz der Kassenkranken.

Herrn Eggenberger verdanke ich ferner Zahlen über die Grösse der Schilddrüsen der Schulkinder dieser zwei Allgäuer Bezirke.

Die Messung ist die von Eggenberg angegebene und von Zeller in seinem Berichte verwendete; die Zahlen bedeuten die Fläche der Schilddrüse.

Es ergibt sich nun, dass die Fläche der Schilddrüsen bei den in die Schule neu eintretenden Knaben und Mädchen im Bezirke Kempten 1924 vor der Einführung des Vollsalzes 23,8, resp. 22,1 cm^2 betrug; die Knaben und Mädchen, welche nach zweijähriger Einführung des Vollsalzes neu zur Schule kamen, hatten Masse von 9,5, resp. 11,7 cm^2, also Abnahme auf die Hälfte und noch weniger. In Sonthofen ergab der Vergleich der beiden Zahlen 26,9 und 11,7 cm^2.

Noch günstigere Resultete ergaben die meines Wissens noch nicht publizierten Messungen, die Schularzt Dr. Schell an den Schulkindern in Kempten im Allgäu nach dreijährigem Vollsalzgebrauch vorgenommen hat.

Es ist ferner wiederholt darauf aufmerksam gemacht worden, dass im Bereiche des Vollsalzes die Kropfoperationen abnehmen.

Nun müssten allerdings durch die Vollsalzprophylaxe, wenn sie in der ganzen Bevölkerung wirksam geworden ist und die in sie gesetzten Erwartungen erfüllt, die Kropfoperationen, abgesehen von den Basedowkröpfen, so ziemlich aufhören. Aber bis dieser Zustand einer allgemeinen Kropflosigkeit erreicht sein kann, muss ein Menschenalter und mehr vergehen. Aber die kurative Wirkung des Vollsalzes erstreckt sich schon von Anfang an auf viele Menschen in allen Altersklassen. Und wenn sich dieselbe auch vorwiegend nur bei Jugendlichen in dem Masse äussert, dass die Kröpfe ganz verschwinden, so kommen doch solche Fälle sehr vereinzelt auch in höheren Altersklassen vor, und noch häufiger werden die Kröpfe wenigstens kleiner. Und damit verringern sich die Kropfbeschwerden und damit die Notwendigkeit oder wenigstens die Neigung, sich operieren zu lassen.

Ich habe durch Umfrage bei den chirugischen Kliniken und den chirurgischen Spitalabteilungen und Sanatorien erhoben, wie viele Kröpfe in Wien und Niederösterreich in den Jahren 1922—1926 operiert worden sind.

Die Zahlen zeigen ihnen folgende Tabelle: Tab. I.

Tabelle I.

Kropfoperationen in Wien und Niederösterreich					
	1922	**1923**	**1924**	**1925**	**1926**
Kropfoperationen in Wien	1308	1342	867	803	806
%; Zahl von 1922 = 100 %	*100*	*103*	*66,3*	*61,4*	*61,6*
Kropfoperationen in Niederösterreich	152	212	118	131	123
%; Zahl von 1922 = 100 %	*100*	*139*	*77,6*	*86,2*	*80,9*

Dazu ist zu bemerken, dass die Propaganda für die Einführung des Vollsalzes in Oesterreich im Januar 1923 begonnen hat, das

Jahr 1923 also bereits unter dem Einflusse dieser Propaganda stand. Die Einführung des Vollsalzes erfolgte aber erst Ende 1923, so dass es vor Beginn 1924 nicht in wesentlichen Mengen in den Vertrieb gekommen ist.

Sie sehen aus den Zahlen, dass die Propaganda für das Vollsalz eher eine Zuhnahme der Kropfoperationen gebracht hat, die sich in Niederösterreich noch deutlicher gezeigt hat als in Wien.

Mit der Einführung des Vollsalzes ist aber die Zahl der Kropfoperationen schlagartig um ein Bedeutendes zurückgegangen, in viel höherem Grade in Wien, wo das Vollsalz rascher und allgemeiner in Verwendung kam als auf dem Lande.

Nun wäre es allerdings verfehlt, das Zurückgehen der Kropfoperationen ausschliesslich in Beziehung zu bringen mit der Wirkung des Vollsalzes. Es mag dabei rationelle Jodbehandlung vieler Kröpfe, die durch die Propaganda angeregt wurde, eine Rolle gespielt haben. Ferner ist das Zustandekommen einer Kropfoperation ein Ereignis, das auch von der psychologischen Einstellung des Kropfträgers abhängt. Und da mag es wohl öfters vorgekommen sein, dass ein Kropfträger den Entschluss zur Operation vertagt hat, weil er durch die Propaganda auf die Jodbehandlung aufmerksam gemacht worden ist und gehofft hat, auf diese Weise um die Operation herumzukommen. Aber wirklich dringende Kropfoperationen lassen sich nicht unbeschränkte Zeit aufschieben, und die Abnahme der Kropfoperationen dauert jetzt schon drei Jahre in ziemlich unverändertem Masse an.

Zum Schlusse möchte ich Ihnen einige Zahlen über Kropfhäufigkeit in Oesterreich vorführen, aus denen Anhaltspunkte für die Wirkung des Vollsalzes zu entnehmen sind, und zwar, dem gegenwärtigen Stande der Angelegenheit entsprechend, der Hauptsache nach nicht prophylaktische, sondern kurative.

In Oesterreich wurde im Herbst 1923, zur selben Zeit, als das Vollsalz in Oesterreich eingeführt wurde, von der Sanitätsbehörde eine Erhebung des Kropfes bei den Schulkindern angeordnet, u. zwar nach demselben Schema, das in der Schweiz zur Anwendung kam, mit Unterscheidung von vier Stufen: Nr. I kein Kropf; Nr. II und III beginnender und ausgesprochener Blähhals; Nr. IV deutliche Kropfbildung.

Die Ergebnisse dieser Zählung wurden von Dr. Hermann Schroetter in den Mitteilungen des Volksgesundheitsamtes in Wien mitgeteilt.

Nachdem nun das Vollsalz in Oesterreich seit mehr als 3½ Jahren eingeführt ist und der Verbrauch desselben besonders in

Wien ein ziemlich ausgedehnter war, erschien es wünschenswert, die derzeitige Kropfhäufigkeit wieder zu erheben, um sie mit der vom Herbst 1923 zu vergleichen. Das städtische Gesundheitsamt ist einer solchen Anregung mit dankenswerter Bereitwilligkeit nachgekommen und liess im Frühling 1927 eine Erhebung der Kropfhäufigkeit in den Volks- und Bürgerschulen in derselben Weise wie im Jahre 1923 durchführen.

Das Ergebnis derselben zeigen Ihnen die Tabellen, die ich Ihnen vorführe.

Tabelle II.

Untersuchung der Schüler sämtlicher Volks- und Bürgerschulen Wiens durch die Schulärzte, April 1927, Herbst 1923

1927: Knaben 51,853, Mädchen 53,275; 1923: Knaben 65,766, Mädchen 66,724

Von je 100 Untersuchten fanden sich

	Volksschulen						Bürgerschulen					
	Insgesamt		Knaben		Mädchen		Insgesamt		Knaben		Mädchen	
	1927	1923	1927	1923	1927	1923	1927	1923	1927	1923	1927	1923
Ohne Kropf	69,5	*57,8*	73,0	*59,8*	66,2	*55,9*	56,6	*55,9*	61,9	*58,3*	55,5	*49,6*
Mit Kropf	31,7	*42,1*	27,0	*39,9*	33,8	*43,9*	43,2	*47,8*	38,2	*44,2*	44,3	*50,5*
Kropf I. Grades	27,1	*30,1*	24,6	*28,6*	30,0	*31,6*	35,1	*32,2*	31,6	*30,1*	35,6	*33,7*
Kropf II. Grades	2,9	*10,4*	2,3	*9,7*	3,6	*10,8*	7,5	*13,1*	6,1	*11,8*	8,1	*14,7*
Kropf III. Grades	0,16	*1,6*	0,09	*1,6*	0,24	*1,5*	0,57	*2,5*	0,43	*2,5*	0,69	*2,6*

Aus der ersten Tabelle sehen Sie, dass die Zahl der Kinder mit Kropfbildung 1927 gegen 1923 zurüchgegangen ist, in den Volksschulen von 42,1% auf 31,7%, in den Bürgerschulen von 47,8% auf auf 43,2 und zwar bei den Knaben stärker als bei den Mädchen.

Das Mass der Besserung wird aber deulicher, wenn wir die drei Kropfstufen miteinander vergleichen. Da zeigt sich in der III. Stufe: ausgesprochener Kropf ein Rückgang von 1,6% auf 0,16%, also auf den zehnten Teil bei den Volks- und von 2,5% auf 0,57%, also ungefähr auf ein Viertel, bei den Bürgerschulen.

Eine beträchtliche Abnahme ergeben auch die Zahlen für die II. Stufe: ausgesprochener Blähhals; in den Volksschulen von 10,4% auf 2,9%, also ungefähr auf ein Drittel, in den Bürgerschulen von 13,1% auf 7,5%, also ungefähr auf die Hälfte.

Weniger beträchtlich ist die Abnahme des Kropfes in der I. Stufe, beginnender Blähhals, von 30,1% auf 27,1% in den Volksschulen, während in den Bürgerschulen sogar eine kleine Zunahme erfolgte, von 32,2% auf 35,1%. Diese Zunahme ist allerdings nur eine scheinbare; sie ist das Ergebnis einer Verschiebung, indem offenbar viele Fälle von Kropf des zweiten und dritten Grades aus dem Jahre 1923 jetzt Kropf ersten Grades geworden sind.

Tabelle III.

Von je 100 Untersuchten fanden sich:						
Mit Kropfbildung II. III. IV.	Knaben			Mädchen		
	1927	1923	Differenz	1927	1923	Differenz
1. Stufe, 6—7jährig	20,6	*34,0*	**13,4**	25,2	*35,5*	**10,3**
2. Stufe, 7—8jährig	23,1	*37,0*	**13,9**	29,2	*40,6*	**11,4**
3. Stufe, 8—9jährig	27,3	*39,4*	**12,1**	34,6	*43,5*	**8,9**
4. Stufe, 9—10jährig	32,1	*42,7*	**10,6**	39,0	*46,0*	**7,0**
5. Stufe, 10—11jährig	36,9	*43,7*	**6,8**	45,1	*49,7*	**4,6**
6. Stufe, 11—12jährig	37,2	*44,0*	**6,8**	43,6	*49,3*	**5,7**
7. Stufe, 12—13jährig	39,0	*47,0*	**8,0**	49,5	*50,4*	**0,9**
8. Stufe, 13—14jährig	38,6	*43,7*	**5,1**	51,5	*52,2*	**0,7**
9. Stufe, 14—15jährig	36,6	*42,0*	**5,4**	50,7	*51,5*	**0,8**

Nach Altersklassen betrachtet, (Tab. III) ergibt sich, dass die Kropfhäufigkeit von der niedersten Klasse an kontinuierlich ansteigt bis zur siebenten bei den Knaben und bis zur achten bei den Mädchen und dass sie in den letzten zwei Klassen bei den Knaben, in der letzten bei den Mädchen eine gringe Abnahme zeigt.

Dieses Verhältnis der Altersklassen zeigte sich 1923 genau so wie 1927.

Die Abnahme der Kropfhäufigkeit 1927 gegen 1923 zeigte sich am stärksten in den niedersten Jahrgängen und sank rasch in den obersten Jahrgängen, bei den Knaben von 13,9% auf 5,1%, bei den Mädchen von 11,4% auf 0,7%.

Es war leider ganz unmöglich zu erheben, welche Kinder unter der Einwirkung des Vollsalzes gestanden sind und welche nicht.

Es kann daher nicht entschieden werden, ob die Abnahme der Kropfhäufigkeit ausschliesslich Wirkung des Gebrauches von Vollsalz ist, oder ob dabei ein Abflauen der Kropfwelle, von der ich

in meinem Düsseldorfer Referate und schon in früheren Publikationen gesprochen habe, mit gewirkt hat.

Die wesentlich stärkere Abnahme der Kropfhäufigkeit bei den vier niedersten Altersklassen, die schon teilweise unter der Einwirkung des Vollsalzes gestanden sind, gegenüber den späteren Altersklassen lässt vielleicht den Schluss zu, dass der Nachschub von kropfigen Kindern in diesen Jahren schon ein geringerer geworden ist, scheint mir also mehr für eine Wirkung des Vollsalzes zu sprechen.

Noch deutlicher spricht aber gegen die Annahme, dass ein Abflauen der Kropfwelle bei der Abnahme der Kropfhäufigkeit eine wesentliche Rolle spielte, der Umstand, dass diese Abnahme in den einzelnen Gemeindebezirken eine sehr verschieden hohe ist, ja dass in einigen Bezirken die Kropfhäufigkeit im Jahre 1927 gegen 1923 sogar gestiegen ist, ein Ereignis, das viel ungezwungener durch eine bezirksweise verschiedene Belieferung mit Vollsalz als durch eine bezirksweise verschiedene Wirkung der Kropfschädlichkeit zu erklären ist.

Um die geschilderten Aenderungen in der Kropfhäufigkeit der Wiener Schulkinder beurteilen zu können, wird es auch notwendig sein, sich eine Vorstellung darüber zu bilden, wie stark denn der Vollsalzverbrauch der Wiener Bevölkerung war. Aus Nachweisen, die mir von der Salinenverwaltung zur Verfügung gestellt wurden, konnte ich errechnen, dass ca. 47% des in Wien konsumierten Speisesalzes Vollsalz gewesen ist. Allerdings ist der durchschnittliche Jodgehalt niedriger als mit 5 Milligramm Jodkali pro kg. Salz anzunehmen, denn die Schwierigkeiten, ein Vollsalz von konstantem Jodgehalt darzustellen, sind noch immer nicht ganz überwunden.

* * *

Leitsätze:

Die von der Schweiz ausgegangene allgemeine (nicht individuelle) Kropf-Prophylaxe durch Vollsalz (jodiertes Kochsalz) entspricht den Forderungen, die man an eine solche Prophylaxe stellen muss.

Ein abschliessendes Urteil über das Ausmass der prophylaktischen Wirkung des Vollsalzes wird erst nach Jahren zu gewinnen sein. Einzelbeobachtungen machen schon jetzt einen vollen Erfolg dieser Prophylaxe wahrscheinlich.

Ein abschliessendes Urteil wird nur dort zu gewinnen sein, wo das Vollsalz (nahezu) ausschliesslich in Anwendung kommt. Das soll vorläufig nur in Gegenden geschehen, wo die Kropfendemie eine sehr schwere ist.

In Gegenden, wo geringere Grade der Kropfendemie bestehen, soll neben der fakultativen Einführung des Vollsalzes die individuelle Kropfbehandlung in den Schulen durchgeführt werden.

Die curative Wirkung des Vollsalzes und der individuellen Schulbehandlung ist bereits sichergestellt, doch reicht sie nicht aus, um eine Bevölkerung kropffrei zu machen.

Die Schäden, welche der Vollsalzgebrauch in einzelnen Fällen haben kann, sind der Zahl nach zu gering, um gegen die allgemeine Einführung des Vollsalzes zu sprechen. Sie sind individuell zu berücksichtigen.

Die von Jaensch, Wittneben, Höpfner und Anderen vorgeschlagene Heranziehung der Kapillarmikroskopie zur Ermittlung der kropfgeschädigten Individuen mag zunächst versuchsweise in einzelnen Gegenden als Grundlage für eine individuelle Behandlung in den Schulen eingeführt werden. Als Grundlage für eine allgemeine Kropf-Prophylaxe ist sie unverwendbar.

Das Vollsalz sollte dort, wo das Salz Monopolgegenstand ist, grundsätzlich zu demselben Preise abgegeben werden, wie das nicht jodierte Salz.

Die curative Wirkung des Vollsalzes wird an dem Vergleich der Kropfhäufigkeit in den Wiener Schulen, 1927 gegen 1923, und an der Abnahme der in Wien ausgeführten Kropfoperationen gezeigt.

* * *

Conclusion :

The method which has originated in Switzerland for general (not individual) anti-goitrous prophylaxis through complete salt (iodized cooking salt) fulfils all the requirements which can be demanded of such a prophylaxis.

A final judgment on the scope of the prophylactic action of this salt can only be obtained after some years. Individual observations even now show a complete success of this prophylaxis to be probable.

A final judgment can only be obtained in regions where the salt is (approximately) the only remedy used. At present this can only be in districts where endemic goitre is very severe.

In districts where endemic goitre exists to a less degree, besides the optional introduction of the complete salt treatment, individual treatment of goitre should be given in the schools.

The remedial action of the complete salt and of the individual treatment in schools is already a matter of proof, but is still not sufficient to cure an entire populace of the goitre.

Harm done in isolated cases by the use of the complete salt is too exceptional to constitute an argument against its general introduction. These cases should be considered individually.

The employment of the capillary microscope, recommended by Jaensch, Wittneben, Hoepfner and others, for the detection of goitrous individuals may shortly be tentatively introduced in isolated neighbourhoods as the basis for individual treatment in schools. It is impracticable as a basis for general antigoitrous prophylaxis.

In districts where the salt monopoly is in existence, the complete salt shall, as a matter of principle, be obtainable at the same price as non-iodized salt.

The curative action of the complete salt was shown by a comparison of the incidence of goitre in the Viennese schools in 1927 as against that of 1923, and by the decrease of operations for goitre performed in Vienna.

* * *

Thèses :

La prévention générale (et non pas individuelle) du goitre par le sel iodé, telle qu'elle a été inaugurée en Suisse, répond aux conditions que doit remplir une prévention de cette nature.

Un jugement définitif sur le degré d'efficacité préventive du sel iodé ne pourra être porté que dans quelques années. Cependant les observations isolées rendent déjà vraisemblable le plein succés de cette méthode.

Ce jugement ne sera pas possible que dans les pays où le sel iodé est employé presque exclusivement. Pour l'instant, cela ne devrait être le cas que dans les régions où l'endémie est très répandue.

Dans les régions où le degré de l'endémie est moins prononcé, et où l'emploi du sel iodé est facultatif, celui-ci doit être complété par le traitement individuel du goitre dans les écoles.

L'action curative du sel iodé et du traitement scolaire individuel peut être considérée déjà comme certaine; mais elle ne suffit pas pour débarrasser complètement une région du goitre.

Les accidents que peut provoquer dans certains cas le sel iodé sont trop peu nombreux pour constituer un obstacle à l'application générale de la prévention par le sel iodé. Ils doivent être considérés comme des cas individuels.

La méthode de microscopie capillaire préconisée par Jaensch, Wittneben, Höpfner et autres pour dépister les individus souffrant du goitre pourra être d'abord expérimentée dans certaines régions en vue du traitement scolaire individuel. Elle n'est pas utilisable pour la prophylaxie générale du goitre.

Dans les Etats où le sel est l'objet d'un monopole, le sel iodé devrait être vendu au même prix que le sel ordinaire.

L'action curative du sel iodé ressort de la comparaison de la fréquence du goitre dans les écoles de Vienne en 1927 et en 1923 et de la diminution du chiffre des opérations de goitre faites à Vienne.

* * *

Riassunto :

La profilassi generale, non individuale, del gozzo col sale iodato iniziata dalla Svizzera, rappresenta quanto si deve richiedere da una simile profilassi.

Un giudizio definitivo sui risultati di questa profilassi non sarà possibile se non dopo parecchi anni. Alcune osservazioni dimostrano probabile un risultato buono di questa profilassi.

Un giudizio decisivo non può portarsi che là dove il sale iodato è di uso esclusivo o quasi. Ciò non si verificherà che nelle zone a grave endemia gozzigena.

Nelle zone a leggera endemia gozzigena, si deve accanto all'uso facoltativo del sale iodato, praticare la cura individuale del gozzo nelle scuole.

L'azione favorevole del sale iodato e della profilassi scolastica è provata, ma non basta per sbarazzare una popolazione del gozzo.

Gli inconvenienti del sale iodato in alcuni casi sono poco numerosi e quindi insufficienti per costituire un'opposizione alla diffusione di questo sale. Bisogna prenderli in considerazione in ogni caso particolare.

Lo sviluppo della microscopia capillare proposta da Jaensch, Wittneben, Höpfner ed altri per il controllo dei gozzuti può appli-

carsi in certi posti per una cura individuale nelle scuole, ma non per una profilassi generale del gozzo. Il sale iodato nei paesi a monopolio, deve esser venduto allo stesso prezzo che il sale non iodato.

L'azione curativa del sale iodato è dimostrata dal confronto sulla frequenza del gozzo nelle scuole di Vienna nel 1923 e nel 1927 e dalla diminuzione delle operazioni di gozzo in questa stessa città.

La profilassi del gozzo endemico.

Dott. G. Muggia.

Di fronte alla profilassi del gozzo endemico ci troviamo in una situazione almeno apparentemente contradditoria. Mentre siamo tutti persuasi che non si uscirà dal campo del più puro empirismo sino a che non saremo riusciti a renderci esatto conto della o delle cause del gozzo, mentre profonda è la disparità di vedute su questo punto, tutti riconosciamo l'efficacia profilattico-curativa dello iodio, salvo interpretarne il meccanismo d'azione a seconda delle particolari vedute e salve le riserve sul modo di usarlo.

In Italia gli stessi più fervidi sostenitori della teoria tossinfettiva (BALP) e idrogeologica (PIGHINI), pur instancabilmente perseguendo quei miglioramenti igienici ai quali, per le loro convinzioni, attribuiscono la maggior efficacia, non hanno trascurato di ricorrervi. PIGHINI che da diversi anni se ne giova, ne riconosce i vantaggi, e BALP esplicitamente dichiara di ritenere utile l'uso del « sale iodurato » nelle regioni colpite dall' endemia, pur rifiutandosi di riconoscere nella « carenza di iodio », la quale del resto, ad onta di molte apparenze richiede di essere più sicuramente dimostrata, la causa del gozzo. Talchè ormai il binomio « gozzo-iodio » può, per generale convinzione, considerarsi equipollente all' antichissimo e sinora resistente ad ogni attacco « malaria-chinino » e all' altro che solo da pochi anni ha perduto terreno (forse meno di quanto da taluno si pensi) « sifilide-mercurio ».

Ma la contraddizione forse sta tutta in ciò, che come e forse più che di fronte ad ogni altra malattia, è malagevole distinguere qui la profilassi dalla cura. Che curando la futura madre si profilassi il nascituro, nessuno vorrà negare; ma devesi riconoscere che il trattamento al quale nelle scuole si sottopongono fanciulli di almeno 6—7 anni, riveste carattere se non esclusivamente,

almeno prevalentemente curativo anche se per ragioni particolari nessun alunno ne sia escluso. Chè tutti son d'accordo nell' ammettere che nelle regioni ad endemia, la tiroide viene assumendo già nei primi anni di vita, quando non congenitamente, le caratteristiche strutturali che prescindendo dal peso e dal volume, sono proprie di quella che io chiamo « tiroide da montagna » e costituiscono il primo passo verso l'ulteriore evoluzione morbosa che si conclude colla manifestazione che lo stesso profano chiama «gozzo ».

Efficacia profilattica nel più completo senso della parola, almeno di fronte all' ipertrofia tiroidea ed ai processi degenerativi che ad essa abitualmente fan seguito, può riconoscersi invece al sale iodurato.

L'Italia, che ha al suo attivo un' altra battaglia felicemente combattuta e vinta, voglio dir quella contro la pellagra, la feroce insidiatrice della nostra popolazione agricola che alla pinguedine dei campi sacrificava la sua stessa vita, si è da assai tempo resa conto della necessità di iniziare la lotta contro l'endemia gozzo-cretinica. Tanto più che la pellagra vinta prima che se ne conoscesse la causa, presenta con questa curiose affinità, non certo sintomatologiche, ma epidemiologiche: tra l'altro l'attenuarsi di entrambe, non oso dire in dipendenza, ma certo di pari passo col migliorare delle condizioni di vita: tanto che io sono vivamente tentato di ricongiungerle in una comune origine da carenza, sia pure di elementi diversi, ma egualmente indispensabili allo sviluppo ed alla normale funzionalità dell' organismo.

In Italia centri di studio e di lotta sono stati organizzati nelle province di Novara, Genova, Trento, Belluno. Azione più vasta è stata svolta in provincia di Torino sotto la guida del Prof. LUGARO, in quella di Reggio Emilia a cura del Prof. PIGHINI, in Sardegna per opera del Prof. RIQUIER e del Dott. OTTONELLO, in Sicilia per iniziativa del Prof. COPPOLA, in Valtellina da parte di quel Comitato Provinciale costituito nel 1921.

Furono usati, di volta in volta, preparati opoterapici, iodici sia organici che inorganici; talora gli uni associati agli altri.

In Valtellina il trattamento in un primo tempo fu riservato agli alunni nei quali la tiroide era visibilmente ingrossata; successivamente fu esteso all' intera popolazione delle scuole elementari. Nell' anno 1924—25 ne fruirono circa 16,000 alunni. A questa generalizzazione siamo stati indotti più che da necessità igieniche, da considerazioni psicologiche: dal giorno che si iniziò la distribuzione dei cioccolatini medicati, fu naturale in tutti i bambini il desiderio

di averne la loro parte; ciò che portava spesso in privato alla ripartizione del cioccolatino col compagno rimastone privo o all'assunzione da parte di questi, verso i favoriti, di un contengo ostile inspirato dalla gelosia e culminante nell' espressione ingiuriosa: tu hai il gozzo!

I risultati, dedotti alla fine di ciascun anno scolastico dalla misurazione della circonferenza e del diametro anteroposteriore del collo, furono dovunque nettamente positivi e tali da imporsi anche ai più diffidenti.

Ma pure nell' apparente identità delle condizioni nelle quali si era condotto l'esperimento, essi riuscirono così differenti d'anno in anno e da luogo a luogo e spesso ancora così contradditori, che non ci sentiamo autorizzati ad attribuire maggiore efficacia all' uno piuttosto che all' altro dei medicamenti usati. La percentuale dei migliorati nel triennio 1922—25 oscillò infatti dal 34,8 al 70 % degli individui con tiroide visibilmente ingrossata. Non essendoci riuscito di trovare una plausibile spiegazione ad oscillazioni così ampie, siamo stati condotti a dubitare delle stesse misurazioni le quali, benchè eseguite tutte personalmente da me (quindi seguendo costantemente la medesima tecnica e gli stessi criteri di valutazione per cui si ritennero migliorati soltanto gli individui nei quali il diametro mostrava una riduzione di almeno 3 millimetri) ci sono apparse soggette ad errori così frequenti, da lasciarci perplessi ogni volta che, al controllo, circonferenza e diametro offrirono dati fra loro discordanti.

Dall' esame di oltre 12,000 alunni controllati in Valtellina in un triennio, due sole deduzioni abbiamo creduto di poter tranquillamente trarre:

1° che la reazione al trattamento curativo è tanto più pronta e manifesta quanto più grave è originariamente l'ipertrofia della tiroide (semprechè non si tratti di forme nodose) e che in tali condizioni una più tenue dose di medicamento, sia iodico che opoterapico, basta per lo più a dare risultati notevolissimi: si spiega così come nel 2° e nei successivi anni di cura gli effetti siano stati ogni volta meno evidenti;

2° che due centigrammi settimanali di ioduro, somministrati per la durata dell' intero anno scolastico che può essere calcolata a sette mesi, non arrecarono inconveniente alcuno.

Queste favorevoli constatazioni, e la precedente esperienza di molti Cantoni della Svizzera ci incoraggiarono a sollecitare dalla Direzione Generale di Sanità l'introduzione del « sale iodurato » che fu in Valtellina tacitamente sostituito al sale comune, come già

nel 1922 auspicava il Prof. ROUX, nell'aprile del 1925, estendendosi di colpo l'intervento profilattico-curativo all'intera popolazione. Devesi peraltro riconoscere che, siccome nelle scuole già il trattamento era stato applicato a tutti gli alunni senza eccezione, il salto fu meno acrobatico di quanto possa sembrare: una passerella ha congiunto la profilassi scolastica a quella generalizzata.

Nel 1925 furono distribuiti kg. 874,405 di sale iodurato e nel 1926 kg. 1,183,846 (in ragione di circa kg. 9 per abitante, compreso in tale quantità il sale usato per la confezione del pane, dei salumi e dei latticini) al prezzo medesimo al quale in passato anche in questa e tuttodì nelle altre province si vende il sale comune.

Chi sa che in Italia si usa quasi esclusivamente sale marino, può essere indotto a pensare che esso contenga già una certa quantità di iodio. Ma un'inchiesta svolta presso le singole saline e un'esplicita dichiarazione della Direzione Generale delle Gabelle mi hanno assicurato che ciò non è. Le tracce che durante il processo di cristallizzazione vi rimangono, si disperdono nel corso della stagionatura che, prima di venire immagazzinato, esso subisce esposto in cumuli per più o men lungo periodo di tempo a tutte le intemperie. Soltanto il sale che proviene dai pozzi di Salsomaggiore, sufficiente appena agli usi locali e di cui quella popolazione è gelosissima, contiene, allorchè giunge al consumatore, tracce di iodio.

Così stando le cose, non può a priori ritenersi superflua o, peggio, pericolosa l'aggiunta di modica quantità di iodio: del resto la distribuzione del « sale iodurato » avviene da oltre due anni senza dar luogo ad inconveniente alcuno.

La iodurazione viene fatta con un grammo di *ioduro di potassio* per ogni quintale di sale. La dose può sembrare alta, ma non bisogna dimenticare che, trattandosi di sale marino, quindi spesso poco puro e perciò deliquescente, parte dello ioduro aggiunto va facilmente perduto. Il Dott. v. FELLENBERG difatti ne trovò per ogni chilogrammo soltanto milligrammi 8,6. Tale riduzione, in confronto alla quantità originariamente immessavi, non può attribuirsi nè a prolungata giacenza in magazzino, nè a lunghi viaggi, perchè la preparazione avviene a Milano (da Sondrio km. 131) nei giorni appena precedenti quelli del presunto arrivo della richiesta dai magazzini di vendita, talora anzi nel giorno medesimo; così che la giacenza raramente supera i 3—4 giorni.

Ad onta di questa riduzione che non si esclude possa ancora accentuarsi nelle successive permanenze nei magazzini mandamentali e negli spacci di minuta vendita, cioè prima che il sale abbia rag-

giunto il consumatore (per quanto il clima prevalentemente asciutto di questa provincia favorisca la sua buona conservazione) prevedo le obbiezioni di taluni Colleghi: la dose è troppo alta! Già mi sono sentito obbiettare che erano eccessivi 2 ed anche 1 centigrammo settimanale di ioduro, poichè la lunga esperienza fatta in Svizzera, aveva dimostrato che 1 milligrammo bastava.

Ma non bisogna dimenticare quanto siano differenti le condizioni da luogo a luogo. Il Collega EGGENBERGER, quando fu a Sondrio nel settembre 1924 per assistere al nostro convegno, riconobbe meco esplicitamente, in base ad un esame sommario della popolazione dell' Ospedale Psichiatrico e dell'Orfanotrofio maschile, quanto meno gravemente le tiroidi valtellinesi, nella loro grande maggioranza, siano lese in confronto a quelle di taluni Cantoni della Svizzera. Difatti tiroidi paragonabili a quelle che la Commissione Svizzera del Gozzo comprende nella categoria IV costituiscono da noi una rara eccezione nell' età scolastica, e pure aspetti corrispondenti a quelli della II categoria non sono affatto frequenti.

Un' esperienza ormai più che quinquennale ci ha dimostrato non solo la perfetta tolleranza, da parte dei nostri soggetti, per le dosi relativamente elevate di medicamento da noi usate, ma anche la necessità di ricorrervi, se si vogliano ottenere risultati apprezzabili.

Questa tolleranza trova il suo riscontro in una circostanza sicuramente accertata: l'assoluta rarità in Valtellina, del gozzo esoftalmico, anche in quelle forme fruste che PLUMMER riunì sotto la denominazione di « adenoma tossico ». Può ritenersi che entrambe queste circostanze: la tolleranza di fronte a dosi relativamente elevate di iodio e la rarità del Basedow siano espressione della medesima condizione fondamentale anatomo-funzionale della tiroide. Nell' Ospedale che dirigo e che accoglie oltre 250 malati di mente ed attraverso il quale passano ogni anno almeno 50 soggetti nuovi, non ricordo di avere osservato in 15 anni alcun caso di Basedow completo (e di gozzuti ve n'è ancora dovizia) e possono contarsi sulle dita i soggetti nei quali si rilevarono, spesso isolati, l'uno o l'altro dei sintomi caratteristici. Debbo dire però che questo giudizio si fonda esclusivamente sulle manifestazioni esterne, non essendosi potuto procedere all' esame del metabolismo basale.

A conclusioni analoghe pervennero molti Colleghi da me interpellati per ciò che si riferisce ai territori di rispettiva competenza. I dati raccolti non sono così completi da consentirci il computo, sia pure approssimativo, della totalità dei casi esistenti in Valtellina; ma dalle più precise notizie di taluni ho appreso come sopra una popolazione di oltre 25,000 abitanti appartenenti a 15 Comuni dis-

tribuiti in varie zone e situati alle più differenti altezze (fra 250 e 1000 metri) solo 9 individui presentino sintomi più o meno gravi di Basedow. Nè, soltanto, il gozzo esoftalmico si presenta in Valtellina men frequente che altrove: chè ancora vi assume forma più mite e decorso più benigno, ciò che forse vale a spiegare come nessuno dei pochi casi osservati siasi aggravato per l'uso abituale del sale iodurato. Del resto è ormai definitivamente acquisito alla nostra esperienza che l'intolleranza per lo iodio non è in questi malati assoluta.

Tale cumulo di favorevoli circostanze ci consente di proseguire senza preoccupazione l'opera di profilassi generale iniziata da ormai più che due anni sotto così lieti auspici. Ma per valutarne l'efficacia con larga probabilità di non attribuire ad essa virtù che le siano estranee, ritengo convenga lasciar trascorrere più lungo lasso di tempo. E' vero che EGGENBERGER già dopo un anno in nessuno dei nati da madri che durante la gravidanza avevano fatto uso di sale iodurato, aveva osservata la tiroide ingrossata, mentre il 50 % dei nati da madri che avevano preferito il sale comune presentava alla nascita tiroide palpabile. Ma a noi manca un così dimostrativo termine di confronto, sia perchè lesioni tanto evidenti nei neonati incontrammo solo in via d'eccezione: sia perchè a men gravi lesioni corrispondono, come già accennammo, effetti meno pronti e meno evidenti.

Tuttavia,avendo verso la fine del maggio ultimo scorso esaminate alcune centinaia di alunni della Valle Malenco e precisamente dei comuni di Spriana, Torre S. M., Chiesa, Lanzada, per confrontarne le condizioni con quelle delle scolaresche vergini di ogni trattamento visitate negli stessi paesi dal 1921 al 1924, ho trovato la percentuale media della tiroidi ipertrofiche ridotta a poco più della metà, essendo scesa dal 61 al 33 %: altrove (Sondrio) il miglioramento sembrò anche più sensibile, ma poichè ivi erano in questione gradi assai più lievi di ipertrofia, ho diffidato dei risultati ottenuti da un esame un poco affrettato.

A questo punto dobbiamo porci il quesito se tale miglioramento sia tutto da attribuire all' uso del sale iodurato o non vi abbiano contribuito altre condizioni.

Che la gravità dell' endemia distrofica (mi piace usare la comprensiva, felice espressione di KUTSCHERA) progressivamente ed indipendentemente da ogni trattamento sistematico tenda ad attenuarsi, è convinzione diffusa tra la nostra popolazione: ognuno reca, a conferma, circostanze di fatto e gli stessi Medici confortano questa convinzione colla loro testimonianza.

Le statistiche di leva, alle quali le revisioni compiute durante la recente guerra hanno assicurato quella uniformità di criteri sulla quale precedentemente non si sarebbe potuto far calcolo, mentre dimostrano che la Valtellina è la provincia d'Italia più gravemente colpita (non è da escludersi che possa venir superata da Aosta, testè costituita in provincia autonoma) rispecchiano questo progressivo miglioramento. Valgano le cifre seguenti:

Nati nel settennio	1880 –1886	— Riformati per gozzo		1,49 –2,41 %
„ „ „	1887—1893	„ „ „		1,35—1,89 %
„ „ „	1894—1900	„ „ „		1,19 %
„ „ „	1901—1907	„ „ „		0,81 %

Avverto che, per una più uniforme e precisa valutazione dei dati, anzichè valermi delle relazioni riassuntive, ho riesaminato tutti i registri di leva.

Delle due cifre indicate per ciascuno dei due primi periodi settennali, la prima corrisponde al numero di riforme per gozzo riconfermate nelle molteplici revisioni successive: la seconda, a questo numero accresciuto a calcolo di una quota parte degli individui in un primo tempo riformati per gozzo, ma successivamente riformati per altre infermità preesistenti o sopravvenute, o morti, o renitenti: quota parte che fu calcolata proporzionalmente al numero dei soggetti per i quali il giudizio di riforma fu confermato e di quelli ritenuti invece condizionatamente od incondizionatamente abili al servizio miltare.

Certo è che l'esistenza di un miglioramento non può negarsi, se in 28 anni la percentuale si ridusse ad $^1/_3$, o nella più severa ipotesi alla metà.

In questo computo si tenne conto sia dei gozzi cistici e nodosi visibilmente mostruosi o che senza essere tali erano cagione di gravi disurbi del circolo e del respiro, che dei non frequenti casi di pura ipertrofia della tiroide i quali, oltrechè determinare disturbi altrettanto gravi, si erano dimostrati in lungo periodo di tempo irreducibili. Ne rimase esclusa tutta la massa delle semplici « gole piene »: ma per il rapporto esistente tra quelli e queste, si può logicamente ritenere che alla riduzione numerica delle forme più gravi corrisponda un' attenuazione delle altre.

Essendo certo che, tra i considerati, neppure gli appartenenti alle più giovani classi di leva fruirono di alcun trattamento profilattico all' infuori dell' uso del sale iodurato al quale neanche i più entusiasti fautori riconoscono la virtù di far scomparire gozzi nodosi e cistici, devesi pensare all'esistenza di circostanze che abbiano contribuito a prevenire queste manifestazioni più gravi.

Noi pensiamo che il migliorato tenore di vita, considerato nel suo elemento essenziale, l'alimentazione, vi abbia molto influito. Non v'ha dubbio che dall' ultima guerra il nostro montanaro, pur sempre così parco, è uscito avendo appreso a nutrirsi meglio, mentre già da qualche decennio l'aprirsi di più facili vie di comunicazione gli aveva consentito di arricchire il modesto elenco dei cibi d'uso comune, derivandone buona parte da regioni immuni dall' endemia. Nè deve trascurarsi, per il contributo che a questo miglioramento ha probabilmente recato, l'enorme diffusione assunta dai preparati iodici.

Purtroppo non si è avvantaggiata di pari passo la cura dell'igiene personale e domestica, benchè non si possa negare che qualche progresso, per quanto tenue, sia stato fatto anche in questo campo.

Una riprova dell' influenza che le condizioni generali di vita possono esercitare sulla gravità dell' endemia, mi pare si possa vedere nell' aggravamento constatato in questi ultimi anni in tutti i territori dell' Austria, della cui popolazione a nessuno sono ignote le passate sofferenze; e quella Direzione di Sanità se ne mostrò giustamente preoccupata.

Oscillazioni, anche forti, d'anno in anno, abbiamo rilevato noi pure scorrendo i registri di leva; ma queste riteniamo accidentali, chè mentre non ci è riuscito di riferirle ad alcuna circostanza particolare, (se non si vogliano spiegare colle dubbie epidemie di BALP) trovano netto compenso nei dati dell' anno precedente o del successivo.

Ora questo miglioramento che in Valtellina indubbiamente esiste, e pure in Liguria fu di recente constatato e le osservazioni di RASERI, CAVATORTI, CASTALDI, consentono di considerare comune a tutte le regioni d'Italia, e tende ad accentuarsi, ma non si può pensare indefinitamente progressivo, dato che la causa prima del male, qualunque essa sia, è intimamente connessa all' ambiente, si avvera in tutti i territori ove l'endemia alligna? E se così è, quale atteggiamento assumeremo di fronte alla questione della profilassi che chiamerò medicamentosa? Dovremo disinteressarcene senz' altro, o ritornare alla profilassi individuale, o tuttavia dare opera affinchè l'uso del sale iodurato si estenda a tutte le zone colpite?

Questo è il problema.

La profilassi generale nella sua forma tacita, quale fu applicata in Valtellina, se ha consentito di superare agevolmente diffidenze e preoccupazioni che l'esperienza viene dimostrando, almeno da noi, del tutto ingiustificate, presenta l'inconveniente di non chia-

mare gli interessati a collaborare a quest' opera di vera redenzione sociale, venendo così meno alla indispensabile funzione di propaganda tra quella vasta cerchia di popolazione che ancora in molti luoghi, per un vieto pregiudizio, rifiuta di riconoscere l'esistenza del male.

Ma, pesato il pro ed il contro, io rimango ancora favorevole a questa forma, convinto che i pregi superino i difetti. E noi Italiani concordemente ci auguriamo, quali si siano le nostre vedute sulla patogenesi e l'etiologia del gozzo, che la Direzione Generale di Sanità, senz' attendere che sia espletata con criteri organici l'indagine, tuttavia ritenuta indispensabile, sulla distribuzione e la gravità dell' endemia e che più precisi dati siano stati raccolti su l'efficacia del sale iodurato, ne estenda l'uso a tutte le regioni più gravemente colpite, che si ha motivo di ritenere siano sempre quelle della cerchia alpina.

Invero, se noi moltiplichiamo la spesa annua incontrata nel 1926 per ciascun abitante (che fu di 9 centesimi di lira) per il numero degli abitanti delle regioni nelle quali l'endemia più o men grave esiste, si giunge ad una somma non indifferente, tanto più quando molte altre necessità di natura igienica, fors' anche più impellenti, premono. Così si comprende e giustifica l'esitazione della nostra Direzione di Sanità la quale pure non si trova presa, come altrove avviene, fra contrastanti correnti d'idee.

Ma se pur si voglia procedere con cauto piede e gradualmente, dovrà tenersi presente che altre due province: quelle di Torino e di Aosta sono state faticosamente preparate dall' opera instancabile del Prof. LUGARO e de' suoi allievi ad accogliere il provvedimento: anche là l'ormai lunga esperienza di profilassi scolastica, applicata nelle forme più varie, è valsa a fornire la più sicura prova che nessun inconveniente potrebbe temersi estendendo a quelle zone che risultano fra le più gravemente danneggiate, la somministrazione del sale iodurato.

Pure se si consideri l'endemia distrofica espressione di una lesione primitiva del sistema nervoso ed il gozzo null' altro che un sintoma di essa e magari l'effetto ultimo della lotta ingaggiata tra l'agente morbigeno e l'organismo, secondo le vedute recentemente espresse da A. KUTSCHERA, nessuno oserà negare che convenga tentare di modificare, già che se ne conosce il mezzo, le condizioni anatomo-funzionali della tiroide, se per tal guisa possano, com'è presumibile, attenuarsi le ripercussioni della sua insufficiente ed anomala funzione sulla ulteriore evoluzione e l'attività di tutto l'organismo.

* * *

Conclusioni:

1° La profilassi iodica, comunque attuata, è, allo stato delle nostre conoscenze, da considerarsi puramente empirica. Come tale è in Italia accettata dalla grande maggioranza dei medici, quali si siano le loro vedute sull'etiologica e la patogenesi del gozzo.

2° Se essa sia applicata con prudenza e previo accertamento accurato delle condizioni locali, cioè della gravità e degli aspetti che l'endemia assume in un determinato territorio, può essere considerata assolutamente innocua, mentre i vantaggi che ne derivano non tardano a rendersi evidenti.

3° A tali condizioni di innocuità ed insieme di efficacia adempie la profilassi generalizzata a mezzo del « sale iodurato » applicata in Valtellina colla sostituzione pura e semplice del nuovo tipo di sale al sale comune. Questa forma « tacita » appare preferibile là dove la popolazione, per non ancor superati pregiudizi, rifiuta di ammettere l'esistenza del male e di sottoporsi volontariamente anche a così blando trattamento.

4° Pur non essendo sfuggita ad alcuno in Italia la netta tendenza dell' endemia ad attenuarsi di pari passo col migliorato tenore di vita delle popolazioni, sopratutto nelle regioni montane, a prevenire accidentali riprese e possibilmente ad accelerare questo movimento, che del resto non può concepirsi indefinitamente progressivo, dato l'intimo nesso esistente tra endemia ed ambiente, si ritiene convenga insistere nell'applicazione della profilassi iodica là dove con manifesto beneficio fu già introdotta, estendendola anzi a tutte le regioni nelle quali l'endemia presenta una certa gravità.

* * *

Zusammenfassung:

1. Die Jodprophylaxe des Kropfes ist in allen ihren Anwendungsarten nach dem Stand unserer Kenntnisse zur Zeit als eine rein empirische Massnahme zu betrachten. Als solche wird sie von der grossen Mehrzahl der Aerzte Italiens angenommen, wie auch immer ihre Ansichten über Aetiologie und Pathogenese des Kropfes sein mögen.
2. Wenn sie mit Vorsicht und nach genauer Feststellung der lokalen Verhältnisse, d. h. der Schwere und Form der Endemie in einem bestimmten Gebiet angewendet wird, kann sie als absolut unschädlich betrachtet werden, während die daraus resultierenden Vorteile bald sichtbar werden.

3. Unter diesen Bedingungen der Unschädlichkeit und gleichzeitigen Wirksamkeit wird die allgemeine Jodprophylaxe mittels des jodierten Salzes im Veltlin durchgeführt, indem einzig und allein das gewöhnliche Salz durch das neue ersetzt wird. Diese « verschwiegene » Form der Prophylaxe scheint überall da angezeigt, wo die Bevölkerung infolge noch nicht überwundener Vorurteile nicht gewillt ist, die Existenz des Uebels zuzugeben und sich freiwillig einer auch noch so harmlosen Behandlung zu unterziehen.
4. Obgleich Niemandem in Italien die ausgesprochene Neigung der Endemie zur Besserung entgangen ist, die mit der Verbesserung der Lebenshaltung der Bevölkerung, besonders in den Berggegenden, gleichen Schritt hält, so wird man doch daran festhalten müssen, wenn man einem allfälligen Wiederaufflammen der Endemie vorbeugen und möglicherweise ihre jetzige rückläufige Bewegung, die man sich bei dem engen Zusammenhang der Endemie mit den allgemeinen Lebensbedingungen nicht als dauernd fortschreitend denken darf, beschleunigen will, dass es notwendig ist, auf der Durchführung der Jodprophylaxe überall da zu beharren, wo sie mit sichtbarem Nutzen bereits eingeführt ist und sie auf alle Gegenden auszudehnen, wo die Endemie eine gewisse Ausbreitung und Intensität zeigt.

* * *

Conclusion :

1. The administration of iodine, by whatsoever method, as a prophylactic against goitre must in the present state of our knowledge be considered as a purely empirical measure. As such it is regarded by the great bulk of the medical profession in Italy, no matter what views they take as to the aetiology and pathogenesis of goitre.
2. If iodine is given carefully and after accurate investigation of local conditions, i. e. the gravity and type of the endemic in a given district, it can be regarded as absolutely harmless, while any resulting benefit is speedily evident.
3. It is under such conditions at once of harmlessness and of efficacy that the prophylactic treatment of the general public with iodized salt is carried out in the Valtelline, by the simple method of replacing common salt by the new variety. This « surreptitious » form of prophylaxis seems indicated wherever stubborn prejudice renders the people unwilling to grant the existence of the evil or to submit voluntarily to a treatment howsoever innocuous.

4. No one in Italy has failed to notice the marked tendency toward improvement of the endemic which has proceeded pari passu with the rise in the standard of living of the people at large. If however the risk of a fresh outburst is to be avoided and, it may be, the present abatement, wich must not be relied upon to continue, is to be forwarded, then the imperative necessity must be realized of insisting on the continuance of iodine prophylaxis wherever it has already been introduced with manifest benefit and of extending it to all districts where the endemic shows a certain incidence and intensity.

* * *

Résumé:

1° La prophylaxie du goître par l'iode sous toutes ses formes doit être considérée, dans l'état actuel de nos connaissances, comme une mesure purement empirique.

Elle est acceptée comme telle par tous les médecins italiens, quelles que soient leurs opinions quant à l'étiologie et à la pathogénie du goître.

2° Appliquée avec prudence et en tenant soigneusement compte des conditions locales, c'est-à-dire de la forme et de la gravité de l'endémie goîtreuse dans une région déterminée, elle peut être considérée comme parfaitement inoffensive, alors que ses avantages ne tardent pas à se manifester.

3° Dans ces conditions d'innocuité et d'efficacité, ce mode de prophylaxie est appliqué d'une manière générale en Valteline par le moyen du sel iodé, ce sel remplaçant purement et simplement partout le sel ordinaire. Cette forme « tacite » de prophylaxie apparaît comme devant être .préférée dans les régions où la population, par suite de préjugés encore vivaces, se refuse à reconnaître l'existence du mal et à se soumettre volontairement à un traitement aussi inoffensif.

4° Bien que tout le monde en Italie reconnaisse la tendance très nette de l'endémie à s'atténuer, parallèlement à l'amélioration des conditions d'existence de la population, surtout dans les régions montagneuses, il convient cependant, pour prévenir les retours éventuels de l'endémie et accentuer son mouvement de recul, qui d'ailleurs ne peut pas se poursuivre indéfiniment, étant donné les rapports intimes qui existent entre l'endémie et le milieu ambiant, de persister dans l'application de la prophylaxie par l'iode là où elle a déjà fait la preuve de son efficacité, et de l'étendre à toutes les régions où l'endémie présente une certaine gravité.

Die Prophylaxe des endemischen Kropfes.

Referat von Prof. Dr. W. Silberschmidt (Zürich).

Im nachfolgenden Referate werden wir versuchen, den jetzigen Stand der Prophylaxe des endemischen Kropfes darzustellen, unter besonderer Berücksichtigung unserer schweizerischen Verhältnisse. Es kann sich nicht um etwas Abgeschlossenes handeln, im Gegenteil. In den letzten Jahren wurde das Kropfproblem von den verschiedensten Seiten aus in Angriff genommen und wir können feststellen, dass wertvolle Resultate erzielt worden sind. Auf dem Gebiete der Bekämpfung sind uns vielversprechende Wege gewiesen worden, allein wir befinden uns noch, — und dies möchte ich ganz besonders hervorheben — im Versuchsstadium.

Ueber die Verbreitung des Kropfes haben uns Schul- und Militärstatistiken orientiert. Die ersten Schuluntersuchungen in der Schweiz rühren von unseren zwei grossen Chirurgen und Kropfforschern Theodor Kocher und Heinrich Bircher her. Die Untersuchungen von Bircher umfassen 3144 Schulkinder; 804, d. h. 25,4% der Untersuchten hatten Kröpfe und zwar 22,7% Knaben und 27,9 % Mädchen. Th. Kocher hat mit einer Anzahl von Mitarbeitern 1883/84 76,606 Schüler aus verschiedenen Gebieten des Kantons Bern untersucht im Alter von 7—16 Jahren. Die Zahl der mit Kropf Behafteten war verschieden; in der Stadt Bern betrug sie 54 %, mit Schwankungen zwischen 29 und 78 %. Im Jahre 1908 wurden von Kocher jun., de Mestral und Vannod erneute Untersuchungen von Schülern vorgenommen, die zum gleichen Resultate führten.

Von neueren Schüleruntersuchungen möchte ich nur einige herausgreifen, die vor Einführung der Schulprophylaxe vorgenommen wurden. Es sei gleich betont, dass die Resultate der einzelnen Autoren nicht völlig übereinstimmen und dass die Bezeichnungen «normal», «fühlbar vergrössert», «deutlicher Kropf», «knotiger Kropf» und «grosser Kropf» von den verschiedenen Forschern nicht gleich angewendet wurden. Die Schweizerische Kropfkommission hat ein Untersuchungsschema herausgegeben, das eine einheitliche Untersuchung ermöglicht.

Klinger fand in verschiedenen kleineren Gemeinden des

Kantons Zürich unter den Schulkindern im Alter von 6–14 Jahren 72 bis 100 % mit Struma Behaftete. Aus einer Zusammenstellung vom Schularzt der Stadt Zürich, Dr. Kraft, über in den Jahren 1922/26 ausgeführte Untersuchungen geht hervor, dass von 4689 Knaben der ersten Klasse 14,3 % normal waren, 51,7 % eine palpatorisch vergrösserte Schilddrüse und 34 % einen sichtbaren Kropf hatten. Aehnliche Resultate ergab die Untersuchung von 4740 Mädchen (12,8 % normal, 51,6 % palpatorisch vergrössert, 35,6 % sichtbarer grosser Kropf). 1921 wurden Schüler der 6. Klasse im Alter von 12 Jahren untersucht; 50,3 % der Knaben und 56,4 % der Mädchen wiesen sichtbare Kröpfe auf, von denen 4,7 bezw. 6,5 % als sehr grosse Strumen eingetragen wurden. In der Stadt Bern fand Lauener 82 % der Schüler mit einer vergrösserten Schilddrüse behaftet. Im Kanton St. Gallen ergab die Zusammenstellung von Steinlin unter 44,000 untersuchten Schülern 61 bis 68 % Kröpfe; in der Stadt St. Gallen betrug die Zahl der mit Kropf Behafteten in der 5. und 6. Klasse 83 und 75 %. In Glarus fand Fritzsche 12,6 % normale, 51,2 % leicht vergrösserte Schilddrüse und 36,2 % Kröpfe. In Genf sind die Verhältnisse viel günstiger; nach freundlicher Mitteilung von Rilliet wurden 1923 68 bis 79 % normale Schilddrüsen und 7 bis 10 % eigentliche Kröpfe festgestellt. Die Mädchen ergeben etwas grössere Zahlen als die Knaben. Während der Schulpflicht nimmt in den Kropfgegenden der Umfang der Schilddrüse mit dem Alter zu. So lange die Kropfprophylaxe nicht eingeführt war, wurden mehr und grössere Kröpfe bei den älteren Schülern beobachtet als bei den Erstklässlern. Kocher fand schon bei seinen Untersuchungen ein Maximum im Alter von 10—14 Jahren.

Die von Wagner-v. Jauregg für Oesterreich und von verschiedenen deutschen Autoren, so z. B. von Schittenhelm und Weichardt für Bayern mitgeteilten Zahlen ergeben übereinstimmend das starke Befallensein der Schulkinder in allen von der Kropfendemie betroffenen Gebieten.

Die sanitarische Eintrittsmusterung der Militärpflichtigen bot schon frühzeitig Anlass, die Verbreitung des Kropfes bei 19- bis 21jährigen Männern zu verfolgen. In der Schweiz war es hauptsächlich die von Bircher 1883 veröffentlichte Zusammenstellung für die Jahre 1875—80 über die Zahl der wegen Kropf Befreiten, welche die allgemeine Aufmerksamkeit auf die Bedeutung des Kropfes als Dienstbefreiungsgrund lenkte und zur Aufstellung der berühmt gewordenen Kropfkarte der Schweiz führte. Die Untersuchungen wurden auf den Kretinismus ausgedehnt.

Bei der Bedeutung des Kropfes ist es begreiflich, dass das von H. Bircher begonnene Werk weitere Bearbeitung fand. H. Hunziker und nach ihm Stiner haben uns wertvolle Beiträge geboten. Stiners Zusammenstellung umfasst die Jahre 1921 und 1922; es wurden die wegen Kropf dienstuntauglich Erklärten auf einer Karte und auf einer andern diejenigen Stellungspflichtigen eingetragen, die trotz vergrösserter Schilddrüse als diensttauglich erklärt wurden.

Die Zahl der in der Schweiz mit Kropf behafteten 20jährigen männlichen Bevölkerung schwankt zwischen 0 bis 2 % im nordwestlichen Jura, bis über 30 % in einzelnen Bezirken des Mittellandes. Nur in zwei Bezirken beträgt die Zahl der wegen Kropf dienstuntauglich Erklärten über 20 %; in einem grossen Teil der Schweiz hingegen 5–15 %. Der Durchschnitt der wegen Kropf in der Schweiz vom Dienst Befreiten betrug etwa 7 % der Stellungspflichtigen.

Ein Vergleich zwischen den Schul- und den Rekruten-Untersuchungen lässt erkennen, dass die Zahl der vergrösserten Schilddrüsen im Kindesalter viel grösser ist, als bei der 20 Jahre alten männlichen Bevölkerung.

Die von Bircher, von Hunziker und von Stiner zusammengestellten Ergebnisse zeigen keine völlige Uebereinstimmung. Die Untersuchungen wurden zu verschiedenen Zeiten von verschiedenen Aerzten vorgenommen. In den letzten Jahren wird dem Kropfe bei der Eintrittsmusterung eine grössere Aufmerksamkeit geschenkt. Wir müssen auch mit der Möglichkeit rechnen, dass die Kropfwelle, die Wagner von Jauregg erwähnt, bei uns ebenfalls vorkommt. Die Aetiologie des Kropfes ist noch nicht abgeklärt; die Beobachtung von Schwankungen in der zeitlichen Verbreitung lässt die Vermutung zu, dass wir verschiedenartige Faktoren berücksichtigen müssen. Klinger und seine Mitarbeiter haben darauf hingewiesen, dass zeitliche Schwankungen zwischen normalem und pathologischem Befund bei jüngeren Individuen nicht selten vorkommen. Diese Beobachtung veranlasst uns, darauf hinzuweisen, dass nicht eine jede weiche vergrösserte Schilddrüse beim Schulkind als Kropf aufzufassen ist und dass mancher Kropf, der im Kindesalter beobachtet wurde, sich später zurückbildet.

Eine wertvolle Ergänzung zu den Ergebnissen in den Schulen und beim Militär bietet die Untersuchung ganzer Ortschaften, wie sie z. B. von Dieterle, Hirschfeld und Klinger ausgeführt wurde. Die erwähnten Autoren haben in 14 verschiedenen Gemeinden im ganzen 5549 Bewohner, wovon 4616 reine Fälle,

auf Kropf durchmustert, um die Verteilung auf die einzelnen Altersstufen und auf beide Geschlechter zu studieren. Die untersuchten Ortschaften waren untereinander sowohl in Bezug auf Lage, wie in anderer Hinsicht verschieden. Es wurden in einzelnen Gemeinden nur 1.%, in anderen 7, 12, 24, 40 bis 77 % Kröpfe gefunden. Auch in den am stärksten befallenen Ortschaften befinden sich eine Anzahl kropffreie Individuen. In Uebereinstimmung mit anderen Untersuchern wurde das deutliche Ueberwiegen beim weiblichen Geschlecht festgestellt. In Bezug auf die Verteilung nach Altersstufen wurde ein Maximum um das 14. bis 17. Lebensjahr beobachtet. Von da an nimmt der Kropf bei Männern stark ab, währenddem bei Frauen die Kurve vom Eintritt der Pubertät bis zum Beginn des Klimakteriums ungefähr gleich bleibt.

Der wirtschaftliche Schaden, der durch die Kropfnoxe entsteht, lässt sich nicht in genauen Zahlen ausdrücken. Vor dem Kriege betrug die Zahl der wegen Kropf dienstuntauglich befundenen Stellungspflichtigen 5 bis 7 % jährlich. Hinzu kommt eine Anzahl von Menschen, die wegen zu geringem Körperwuchs, Taubstummheit, Idiotie, Kretinismus ausgeschaltet werden. Nicht genau abzugrenzen sind die sogenannten kretinoiden Zustände. Oswald berechnet die Zahl der mit kretinischer Degeneration im weitesten Sinne Behafteten in der Schweiz auf 50,000 bei einer Bevölkerungszahl von etwa 4 Millionen Einwohnern. Hinzu zu rechnen wären noch Herzstörungen (Kropfherz), nervöse Zustände etc., die wir der Einwirkung der Kropfnoxe zuschreiben.

Der Schularzt der Stadt Bern, Dr. Lauener, gibt an, dass 2 % der Volksschüler infolge Kropfleidens geistig minderwertig sind. Wir wollen nicht versuchen, die Schädigung des Volksganzen und des Volksvermögens zahlenmässig auszudrücken. Ein jeder, der sich mit dem Kropfproblem befasst, weiss wie tiefgreifend und wie vielseitig diese Schäden sind.

Aus dem bisher Mitgeteilten geht zur Genüge hervor, dass die Bekämpfung des Kropfes in allen befallenen Gebieten eine dringende Forderung der Hygiene ist. Es sei daran erinnert, dass die in den letzten Jahren eingeführte Jodprophylaxe des Kropfes nur die Wiederaufnahme von Versuchen darstellt, die vor etwa 100 Jahren in kropfbefallenen Gegenden Frankreichs und der Schweiz begonnen wurden. Kurz nach der Entdeckung von Jod durch Courtois 1812 hat ein Berner Arzt, Straub, 1819 die jodhaltige Schwammasche als Mittel gegen den Kropf angewendet; 1820 hat ein Genfer, Coindet, die Jodbehandlung empfohlen. Es genüge, hier die Namen Chatin, Baillarger, Grange, Boussingault,

Morel, zu erwähnen, die in Frankreich die Kropfbehandlung eingeführt haben, sowohl mit jodiertem Kochsalz wie mit Joddämpfen. Auch die Jodmangeltheorie (Prévost und Chatin) und der Jodhyperthyreoidismus waren schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts bekannt.

Rilliet, ein Genfer Arzt, hat 1859 den konstitutionellen Jodismus beschrieben. Die schweren Jodschädigungen sind es gewesen, die der Jodprophylaxe auf Jahrzehnte hinaus den Weg versperrten. Rudolf Virchow hat schon 1863 eine Sektion eines Falles von Marasmus durch Jodvergiftung ausgeführt.

Die grundlegenden von Baumann Mitte der 90er Jahre mitgeteilten Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüse stellen eine wichtige Etappe dar.

Klinische und experimentelle Untersuchungen haben nun eingesetzt. Kostl, Wagner von Jauregg, Kutschera in Oesterreich, Marine, Lenhart, Kimball, Rogoff u. a. in den Vereinigten Staaten, Mc Carrison, in Indien, verdienen als Pioniere hier Erwähnung.

In der Schweiz sind es unsere Chirurgen H. Bircher, Th. Kocher, Roux, de Quervain, Hotz u. a. gewesen, welche, trotz den grossartigen Erfolgen der Schilddrüsen-Chirurgie, die Aerztewelt auf die Notwendigkeit und auf die Dringlichkeit einer Kropfprophylaxe hinwiesen.

Praktische Aerzte wie Bayard, H. Hunziker, Eggenberger und Forscher wie Galli-Valerio, E. Bircher, Oswald, Klinger, Messerli u. a. haben das Verdienst, die Kropfprophylaxe wesentlich gefördert und durch selbstlose, aufopfernde Tätigkeit ihr zum Durchbruch verholfen zu haben.

Besondere Erwähnung verdienen die grundlegenden neueren Untersuchungen von v. Fellenberg, Chemiker am Schweizerischen Gesundheitsamt. Diesem Forscher ist es gelungen, ein Verfahren auszuarbeiten, das gestattet, kleinste Mengen Jod zu bestimmen, das Vorkommen und die Schwankungen des Jodgehalts in der Aussenwelt, in unseren Nahrungsmitteln und in unserem Körper zu ermitteln.

Schulärzten, wie Steinlin, Fritzsche, Imbach, Lauener etc. haben wir es zu verdanken, dass wir uns heute über die Ziele und über die Grenzen der Kropfprophylaxe in den Schulen ein Urteil bilden können. Nicht unerwähnt sei die tatkräftige Unterstützung, die die Vorschläge der Schweizerischen Kropfkommission bei Einführung der Kochsalzprophylaxe von Seiten unserer Behörden erfahren haben.

Zurzeit beherrscht die Jodprophylaxe das Interesse. Eine jede prophylaktische Massnahme muss folgende Bedingungen erfüllen: sie muss wirksam, billig, einfach durchzuführen, unschädlich sein, ferner ist sie auf den gesamten in Betracht kommenden Teil der Bevölkerung auszudehnen.

Kropfbekämpfung in der Schule.

Die neueren Versuche auf dem Gebiete der Kropfbekämpfung im schulpflichtigen Alter wurden 1917 von Marine in den Vereinigten Staaten begonnen. Er benutzte einen Sirup mit Jodnatrium und verabreichte jeder Schülerin 2 gr. Jodnatrium innerhalb 10 Tagen. Die Kröpfe verschwanden, bei einzelnen Schülerinnen traten aber Erscheinungen von Jodismus auf.

In der Schweiz wurde der Gedanke der Kropfbekämpfung in Schulen von Klinger aufgenommen; an Stelle von Sirup, der sich in Volksschulen nicht als das geeignete Vehikel für die Verabreichung von Jod erwies, schlug Klinger Chokolade-Tabletten vor. Diese Tabletten wurden mit genau abgewogenen Mengen Jod versehen; es wurde anfänglich ein organisches Jodpräparat, das Jodostarin, später ein Gemisch bestehend aus 4 Teilen Jodostarin und einem Teil Jodnatrium benützt. Die Verwendung eines organischen Jodpräparates erfolgte in der Annahme, dass das Freiwerden von Jod im Darmkanal und die Resorption nicht so rasch vor sich gehen wie mit dem anorganischen Jodsalze, so dass eine etwas länger andauernde Wirkung zu erwarten wäre, auch wenn die Verabreichung der Tabletten nur einmal wöchentlich erfolgt. Wie aus einer persönlichen Mitteilung von Lauener hervorgeht, wurden in Bern Schulklassen vergleichsweise mit wöchentlich einmal und andere mit täglichen entsprechend kleineren Joddosen behandelt; anscheinend — die Untersuchung ist noch nicht abgeschlossen —, ist das Resultat der täglichen Verabreichung günstiger, als wenn nur einmal in der Woche Jod gegeben wird. Andererseits wurden auch mit anorganischen Verbindungen, wie Jodnatrium oder Jodkalium allein gute Resultate verzeichnet. Unsere mehrjährigen Erfahrungen haben die Wirksamkeit der Schulprophylaxe mit Jod mit aller Deutlichkeit bewiesen.

Die ersten Versuche mit Jodostarin-Chokolade-Tabletten in der Schweiz sind 1921 von Klinger veröffentlicht worden; diese Versuche wurden gleichzeitig in einer Anzahl von mit Kropf behafteten Gemeinden im Kanton Zürich ausgeführt und zwar bei Kindern verschiedener Alters- und Schulstufen. Die Abnahme des Kropfes erfolgte nicht sofort, sondern nach und nach. Schon 1 bis 1½

Jahre nach Beginn der Jodbehandlung war die Gesamtzahl der Strumösen von 90 auf 28,3 % gesunken und, was wesentlich ist, die grossen und die sehr grossen Kröpfe waren nicht mehr vorhanden. Die Kröpfe, welche in der kurzen Zeit von 1 bis 1½ Jahren nicht ganz verschwunden waren, waren doch stark zurückgegangen.

Diese ersten orientierenden Versuche dienten als Grundlage für die Einführung der Jodbehandlung in einer Anzahl von Schulen in der Schweiz und auch in anderen Gegenden.

Vergleichen wir die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen, so fällt auf, dass sehr grosse Unterschiede bestehen in Bezug auf die Zahl der Kröpfe unter den Schulkindern und auch was die Erfolge der Joddarreichung anbelangt. In der Stadt St. Gallen wurden beim Schuleintritt 58,5, resp. 64,8 % Kröpfe festgestellt; ein Jahr später, nach Verabreichung von 30 Tabletten (wöchentlich 1 Tablette) betrug die Zahl der Kröpfe nur noch 10,1 % und in der 2. Klasse, nach zwei Jahren, mit 40 Tabletten, 10,6 %. Gleichzeitig mit der beträchtlichen Abnahme der vergrösserten Schilddrüsen trat eine Verkleinerung der bestehenden Kröpfe bei fast allen behafteten Kindern ein. Steinlin, der das Schülermaterial von St. Gallen sehr gründlich bearbeitet hat, erwähnt allerdings einzelne Fälle, die trotz Behandlung eine Vergrösserung der Schilddrüse zeigten; ähnliche Beobachtungen sind nicht selten.

In Zürich hat Kraft 1922—26 9429 Knaben und Mädchen der ersten Klassen untersucht und weiter verfolgt. Er fand beim Schulbeginn: 13,6 % Kropffreie, 51,6 % palpatorisch vergrösserte Schilddrüsen und 34,8 % Kröpfe; nach vierjähriger Behandlung mit Jodostarintabletten waren: 85,3 % Kropffreie, 14,4 % palpatorisch vergrösserte Schilddrüsen und 0,3 % Kröpfe vorhanden.

Gegenüber diesen geradezu glänzenden Resultaten lauten die Zusammenstellungen von Glarus und von Bern nicht so günstig.

E. Fritzsche, Glarus, dehnte seine Untersuchungen auf 1000 Schüler aus; er wiederholte sie nach 14 Monaten und nach 3 Jahren. Nach der Einteilung von Klinger unterscheidet er:

I = Schilddrüse nicht fühlbar,
I-II = Schilddrüsen kaum fühlbar,
II = Schilddrüsenlappen 3—5 cm hoch,
II-III = Kröpfe geringerer Grade,
III = ausgebildete Kröpfe, 8—9 cm,
III-IV u. IV = grosse und sehr grosse Kröpfe.

	I	I-II	II	II-III	III	III-IV	IV
vor der Behandl.	2,3 %	10,3 %	51,2 %	28,3 %	7,2 %	0,7 %	0
nach 14 Monaten	4,9 %	26 %	45 %	21 %	3,5 %	0 %	0
nach 3 Jahren	13,54%	46,53%	30,74%	8,72%	0,47%	0 %	0

Auch hier ist der Einfluss der Jodbehandlung deutlich. Unter 763 behandelten Kindern waren nach 14 Monaten gebessert: 269, gleich geblieben: 453, eine Verschlechterung zeigten: 41. Nach 3 Jahren ist aber eine beträchtliche Verbesserung nachweisbar; die grossen Kröpfe sind grösstenteils verschwunden und über 60% der Schulkinder weisen normale Schilddrüsen auf.

Dr. Lauener fand in der Stadt Bern:
1920 vor der Jodbehandlung in 18% keinen Kropf, in 82% Kropf
1925 nach der Jodbehandlung in 52% keinen Kropf, in 48% Kropf
Bei den 6½jähr. Schulrekrut. in 27% keinen Kropf, in 73% Kropf
nach 1 Jahr Jodbehandlung in 66% keinen Kropf, in 34% Kropf

Hunziker und von Wyss haben 1920/21 Versuche mit kleineren Jodmengen ausgeführt; sie verabreichten Chokoladetabletten mit 1 mgr KJ und hatten Gelegenheit, vergleichsweise Unbehandelte und wild, d. h. unregelmässig, unkontrolliert Behandelte zu untersuchen. Ihre Zahlen erstrecken sich auf:

339 Behandelte (40 Chokoladetabletten à 1 mgr KJ)
223 Unbehandelte
99 Wild Behandelte

Die zu gleicher Zeit und am gleichen Ort mit den unbehandelten verglichenen behandelten Schilddrüsen zeigen eine wesentliche Abnahme ihrer Schilddrüsenfläche auf ungefähr die Hälfte, währenddem die übrige Schuljugend 1921 durchschnittlich mit grösseren Schilddrüsen behaftet war als 1920.

Lehrreich sind auch ihre Beobachtungen über das Verhalten der Kropfknoten. Unter den 339 behandelten Schulkindern hatten 39 Knoten, davon sind 15 verschwunden, 12 kleiner geworden, 11 gleich geblieben und 1 gewachsen; es sind aber 3 neue Knoten trotz Behandlung aufgetreten. Die unbehandelten Kinder wiesen 19 mal Knoten auf; kein einziger ist zurückgegangen, 13 sind gleich geblieben, 6 grösser geworden und 12 weitere neu hinzu gekommen.

Es erübrigt sich, noch weitere Zahlen mitzuteilen; die Ergebnisse aller Autoren lauten übereinstimmend.

Auffallen muss das verschiedene Verhalten der einzelnen Kinder und der Unterschied in den Ergebnissen der einzelnen Schulgemeinden. Die Kröpfe verhalten sich nicht gleich; am leichtesten ist die weiche, parenchymatöse Struma zu beeinflussen, schon schwieriger die Knoten Struma (Str. nodosa). Wenn auch, wie wir gesehen haben, einzelne Knoten verschwinden, so darf

nicht verschwiegen werden, dass in anderen Fällen, trotz Jodtabletten eine Vergrösserung der Schilddrüse erfolgte.

Die Tabletten enthielten anfänglich 10 und mehr mgr. Jod; bald wurde die Dosis auf 4—5 mgr., später auf 3 mgr. und sogar auf 1 mgr. herabgesetzt. Soviel aus den in der Schweiz und auch andernorts gemachten Erfahrungen hervorgeht, ist das Kindesalter nicht jodempfindlich. Die Autoren, die sich mit der Schulprophylaxe mittelst Jodtabletten befasst haben, erwähnen übereinstimmend, dass ihnen kein Fall von Jodismus vorgekommen sei. Ganz vereinzelt finden wir Angaben, wonach Mädchen im Alter von über 12 Jahren Erscheinungen von Tachycardie zeigten nach Einnahme von Jodtabletten. Wesentlich ist daher, dass möglichst frühzeitig mit der Jodverabreichung begonnen werde.

Die Rückbildung des schon entwickelten Kropfes erfolgt rascher bei höheren Joddosen; aus diesem Grunde wurden bisher in den meisten Schulen die Versuche mit 3 bis 5 mgr. Jod vorgenommen. In der Schweizerischen Kropfkommission wurde empfohlen, nur 1 mgr. in der Woche zu verwenden. Wie lange die Jodbehandlung in den Schulen fortgesetzt werden soll, hängt vom Erfolg ab.

Steinlin u. a. lassen im 1. Jahr 40, im 2. Jahr 12 und im 3. 8 Tabletten verabreichen und ändern die Dosierung je nach dem Einzelfall. Ich würde diese «individuelle Behandlung» allgemein empfehlen. Wenn auch das Kind nicht jodempfindlich ist, so sehe ich nicht ein, warum es mehr Jod zu sich nehmen soll, als erforderlich. Wir müssen aber auch an Kropfrezidive denken, die sich zu jeder Zeit, auch nach Schluss der Schuljahre einstellen können.

Die Aussicht auf einen Erfolg der Jodtablettenbehandlung hängt vom Alter der Schüler und auch von der Natur der vergrösserten Schilddrüse ab. Vor einigen Jahren hatte ich Gelegenheit in einer Frauenfachschule an Schülerinnen im Alter von 15 bis 22 Jahren interessante Beobachtungen zu sammeln. Die Schulleitung wünschte einen Versuch mit Jodostarin-Tabletten zu machen. Die Schülerinnen wurden angewiesen, bei der geringsten Gesundheitsstörung die jodhaltigen Tabletten bei Seite zu lassen, die meisten nahmen die Tabletten regelmässig. Der Erfolg war nicht so deutlich wie bei jungen Schulkindern; immerhin ist zu bemerken, dass eine Anzahl Schülerinnen ihren sichtbaren Kropf verloren haben; dies gilt namentlich für die 15 bis 18jährigen. Hingegen war im Arbeitslehrerinnenkurs, im Alter von 20 bis 22 Jahren, nach einem Jahr kein Erfolg der Schilddrüsentherapie mehr zu beobachten. Die weichen Kröpfe bildeten sich zurück, nicht aber die derben und auch nicht die knotigen Strumen.

Die Kropfbekämpfung mittelst Jodtabletten in den Schulen hat innerhalb weniger Jahre sehr Erfreuliches gezeigt; tausende von Kindern sind dank diesem Verfahren vom Kropf befreit worden. Die in der Schule durchgeführte Behandlung führt allerdings nicht in jedem Fall zum Ziel. Je nach der Oertlichkeit finden wir eine kleinere oder eine grössere Anzahl von Strumen, die sich nicht oder nicht genügend zurückbilden, weil die Behandlung zu spät eingesetzt hat. Mit der Verabreichung von Jodtabletten sollte möglichst früh, auch schon in den Kleinkinderschulen begonnen werden.

Kropfbekämpfung im Militärdienst.

Seit dem Jahre 1921 wird in der Schweiz in den verschiedenen Rekrutenschulen bei den mit vergrösserter Schilddrüse oder mit Kropf behafteten Rekruten die Jodostarin-Tabletten-Behandlung in der Weise vorgenommen, dass jedem Einzelnen 2 Tabletten zu 5 mgr. Jod pro Woche verabreicht werden. Durchschnittlich wurden während dieser 5 Jahre etwa 4000 Rekruten jährlich unter ärztlicher Kontrolle behandelt. Die Rekrutenschulen dauern in der Schweiz nur 2 Monate. Dank dem Entgegenkommen der Abteilung für Sanität wurde mir Gelegenheit geboten, die Berichte der Militärärzte durchzusehen. Die einzelnen Aerzte beurteilen die Ergebnisse nicht übereinstimmend. Immerhin ist das eine wichtig, dass in einer Anzahl von Fällen (die Zahlen variieren zwischen 50—60%) schon in der kurzen Zeit von 8—10 Wochen mit der vorgeschriebenen Jodmedikation eine deutliche Verbesserung hauptsächlich der weichen, parenchymatösen Struma festgestellt werden konnte. Bei Anderen (etwa 30—35%) konnte keine deutliche Verkleinerung beobachtet werden, obschon die Rekruten eine Besserung des subjektiven Zustandes angaben. In 5—10% der Fälle wurde eine, wenn auch geringe Zunahme des Halsumfanges konstatiert, trotz Jodbehandlung. Die hier angeführten günstigen Resultate bei Rekruten wollen wir nicht ausschliesslich auf die Jodmedikation zurückführen. Eine Verminderung des Halsumfanges kann auch durch die veränderte Lebensweise bedingt werden. Die Frage liesse sich nur durch eine grosse Anzahl von Kontroll-Untersuchungen bei mit Kropf Behafteten ohne Behandlung entscheiden.

Dieser Versuch an einer grossen Anzahl von gesunden, wenn auch mit Struma behafteten jungen Männern, zeigt, dass die Jodempfindlichkeit in diesem Alter, trotz den Anstrengungen des Militärdienstes, eine sehr geringe ist. Wiederholt wurde das Körper-

gewicht kontrolliert, um zu prüfen, ob infolge der Jodverabreichung eine Gewichtsabnahme zu beobachten sei. Am Schluss der Rekrutenschule wiesen die Mehrzahl der Behandelten Gewichtszunahmen auf; Fälle mit Gewichtssturz wurden nur ganz vereinzelt, bei Adipositas, vermerkt.

Jodiertes Kochsalz.

Die 1860 in einigen Departements Frankreichs unternommenen Versuche der Kropfbekämpfung mittelst Jodzusatz zum Kochsalz wurden aufgehoben wegen der bei jodempfindlichen Menschen beobachteten Schädigungen. Zwei Schweizer Aerzte, Bayard und Heinrich Hunziker, sind es gewesen, die vor 12 Jahren in der Schweiz das jodierte Kochsalz einführten und praktisch erprobten. Ihnen sowohl als Eggenberger und Prof. Roux ist es zu verdanken, dass der Versuch einer Prophylaxe im Grossen bei uns unternommen worden ist. Wesentlich war bei den neuen Versuchen der Nachweis der Wirksamkeit minimaler, homoeopathischer Joddosen. Bayard konnte in seinem Wirkungskreis feststellen, dass kleinste Mengen Jod, längere Zeit verwendet, im Stande sind, die Kropfbildung zu verhindern und sogar in Entwicklung begriffene Kröpfe zum Stillstand und mitunter zur Rückbildung zu bringen. Die Schweizerische Kropfkommission hat sich damit einverstanden erklärt, den Versuch zu befürworten. Nach eingehender Aussprache fand eine Einigung in Bezug auf die Joddosierung statt und es wurde beschlossen, den Zusatz von ½ gr Kalium jodatum auf 100 kg Kochsalz zu empfehlen. Im Kanton Appenzell a. Rh. wurde anfänglich die doppelte Menge Jod verwendet. Eggenberger arbeitete ein einfaches, leicht kontrollierbares Verfahren der Durchmischung von Jod und Kochsalz aus, ferner verdanken wir ihm eine sehr gute Methode des quantitativen Jodnachweises im Kochsalz.

Nach den eingehenden Untersuchungen von v. Fellenberg beträgt die durch die Nahrung täglich aufgenommene Jodmenge in einem kropffreien Orte im Schweizer Jura (La Chaux-de-Fonds) 31,3 Millionstel Gramm, in einem stark Kropfbefallenen (Signau) nur 13,0 Millionstel Gramm. Der Zusatz von weiteren 40 Millionstel Gramm sollte genügen, um dieses «physiologische» Joddefizit zu decken. Diese Menge ist ungefähr in der täglichen Dosis jodiertem Kochsalz enthalten.

Die Einführung des jodierten Kochsalzes stellt eine der einfachsten Formen der Kropfprophylaxe dar, wenn sie als «stumme Prophylaxe» durchgeführt wird.

Seit 1924 verwenden die beiden Kantone Waadt und Nidwalden fast ausschliesslich jodiertes Kochsalz; beispielsweise hat der Kanton Waadt in den 3 abgelaufenen Jahren jährlich auf 2796 Tonnen nur 6 Tonnen jodfreies Kochsalz bezogen. Diese auf Empfehlung des hochverdienten Kropfforschers Prof. Roux in Lausanne eingeführte allgemeine Prophylaxe ist allein im Stande eine Beantwortung der so wichtigen Frage zu ermöglichen, ob die geringe Menge von 0,5 gr.Kalium jodatum auf 100 kg Kochsalz genügt, um die gesamte Bevölkerung in einer befallenen Gegend vom Kropfe zu befreien. Es ist ohne weiteres klar, dass nur auf dem Wege der allgemeinen Einführung des jodierten Kochsalzes ein Urteil darüber abgegeben werden kann, ob das Verfahren wirksam ist, ob die Dosis genügt und ob diesem Verfahren Nachteile entgegenstehen.

Wie aus einer von Verwalter Marolt, vom Salzamt Zürich, veranlassten Rundfrage hervorgeht, haben sich in den letzten zwei Jahren die Kantone Schwyz, Zug, Neuenburg und seit Mai 1926 auch Schaffhausen entschlossen, ausschliesslich jodiertes Kochsalz abzugeben.

In den meisten übrigen Kantonen wurde von Seiten der Behörden der Gebrauch von jodiertem Kochsalz empfohlen; in jeder Salzablage steht neben jodiertem, auch jodfreies Salz zur Verfügung. Dem Konsumenten steht es frei, das eine oder das andere Salz zu beziehen. Der Verbrauch an jodiertem Salz schwankt daher von Ort zu Ort und, wie ich mich selbst überzeugen konnte, von Verkaufsstelle zu Verkaufsstelle. In Zürich wird in dem einen Geschäft jodiertes Salz abgegeben, wenn nicht ausdrücklich jodfreies verlangt wird, in vielen anderen Ablagen wird umgekehrt jodiertes Kochsalz nur auf Verlangen verabreicht. Im Kanton Zürich wurde in den zwei letzten Jahren 17 bis 18% jodiertes Salz verkauft; einzelne Faktoreien beziehen nur 7—10, andere bis 30%, die Stadt Zürich hat $^1/_5$, die Stadt Winterthur nur $^1/_8$ von ihrem Gesamtbedarf als jodiertes Kochsalz bezogen.

Bis jetzt ist der Verbrauch an jodiertem Kochsalz in der Schweiz in Zunahme begriffen; 1923 wurden 30,000, 1924 56,000, 1925 77,000 und 1926 rund 88,000 Doppelzentner jodiertes Kochsalz neben 413,000, 391,000,380,000 und 359,000 gewöhnlichem, nicht jodiertem Salz bezogen.

Bisher haben an vielen Orten die Bäcker nur jodfreies Kochsalz gebraucht.

Ueber die Ergebnisse der Jodkochsalzprophylaxe ist es noch nicht möglich, ein Urteil abzugeben. Zeller hat die Resultate des

ersten Jahres der freiwilligen Kropfbekämpfung in Appenzell a. Rh. veröffentlicht. Wichtig ist die Beobachtung, eine Bestätigung der Versuche Bayard's, wonach ein Teil der vergrösserten Schilddrüse bei Schulkindern mit der geringen Menge Jod — 1 Teil Jodkali auf 100,000 Teile Kochsalz — schon nach einjährigem Jodkochsalzgebrauch sich zurückbildet und zwar besonders deutlich bei den jüngeren Kindern. Die Erfolge sind allerdings nicht so günstig wie bei der Verabreichung von grösseren Dosen.

Die Kropfprophylaxe ist am wichtigsten im frühesten Kindesalter, ja schon vor der Geburt; dies haben die Forscher bald erkannt. Die Verabreichung von jodiertem Kochsalz während der Schwangerschaft genügt, wie aus den Untersuchungen von Wegelin und Eggenberger hervorgeht, um auch in Kropfgegenden die foetale Entwicklung des Kropfes zu verhindern und kropffreie Neugeborene zu erhalten. Dieser Tatsache kommt eine eminente Bedeutung zu.

Ist die in unserem jodierten Kochsalz enthaltene Jodmenge für dieses Hauptziel ausreichend ?

Wenn wir es erreichen, dass die Neugeborenen in bisher kropfigen Gegenden kropffrei zur Welt kommen und dauernd kropffrei bleiben, dann ist das Problem der Kropfbekämpfung gelöst. Wie aus einer privaten Mitteilung von Eggenberger hervorgeht, wird im Kanton Appenzell a. Rh. den schwangeren Frauen ein etwas stärker jodhaltiges Salz zum Gebrauch verabreicht. Es wird Aufgabe der weiteren Forschung sein, festzustellen, ob diese erhöhte Dosierung auch später, wenn Jodkochsalz allgemein eingeführt sein wird, erforderlich ist.

Die Jodprophylaxe muss aber auch während des Stillens fortgesetzt und die Mütter veranlasst werden, während dieser Zeit jodiertes Salz einzunehmen.

Nur in denjenigen Landesteilen, in denen das Jodkochsalz allgemein eingeführt ist, wird es möglich sein, in einer Reihe von Jahren festzustellen, ob die Prophylaxe wirksam ist und ob die Joddosis genügt. Es wäre daher dringend zu wünschen, dass, namentlich in den stark mit Kropf behafteten Landesteilen, das Beispiel der Kantone Waadt und Nidwalden nachgeahmt und die «stumme Prophylaxe» eingeführt werde. So lange 5, 10 oder 25% der Bevölkerung Jodkochsalz verwenden und die übrigen nicht, ist ein begründetes Urteil nicht möglich.

Schon seit längerer Zeit wird dem Meersalz bei der Kropfprophylaxe eine besonders günstige Wirkung zugeschrieben. Eggenberger konnte nachweisen, dass das vom grössten Teil der

Bevölkerung in Bordeaux benutzte Kochsalz 7500–15800 Millionstel Gramm KJ im Kilogr. enthielt, d. h. etwa 3,5 mal mehr als das in der Schweiz künstlich jodierte. Daraus den Schluss zu ziehen, dass jedes Meersalz jodhaltig ist, geht nicht an. Die wertvollen Bestimmungen von v. Fellenberg haben uns gelehrt, dass Meersalz, aus verschiedenen Gegenden Frankreichs (Aigues-Mortes, Dax, Béarn) jodarm oder sogar jodfrei ist. Das in Bordeaux hauptsächlich verwendete Salz ist kein Meersalz sondern ein Nebenprodukt der Chilesalpeterraffinierung. Die Verwendung von Meersalz an Stelle des künstlich jodierten dürfte kaum stets vorzuziehen sein. Gibt es neben Jod noch andere Bestandteile im Meersalz, die eine hemmende Wirkung auf den Kropf auszuüben im Stande sind? Eine Beantwortung dieser Frage ist zur Zeit unmöglich.

Das Viehsalz wurde bis jetzt in der Schweiz nicht jodiert; weil von gewisser ärztlicher Seite die Bedenken der Landwirte gegen das Jodkochsalz unterstützt worden waren. Es wurde die Befürchtung ausgesprochen, dass der Milchertrag durch den Jodzusatz ungünstig beeinflusst werden könnte. Auf Veranlassung der Schweiz. Kropfkommission wurden im Kanton Tessin und in einem grösseren Bauerngut im Kanton Bern 13 bezw. 9 Monate lang Versuche in der Weise ausgeführt, dass ein Teil des Viehbestandes jodiertes, ein anderer, im übrigen ganz gleich gehaltener Teil jodfreies Kochsalz erhielt. Wie aus der interessanten Zusammenstellung von Stiner hervorgeht, haben die Versuche übereinstimmend ergeben, dass irgend eine Beeinträchtigung der Milchsekretion nicht eintrat, im Gegenteil: die Milchmenge und der Fettgehalt der Milch war bei den mit jodiertem Salz gefütterten etwas grösser als bei den Kontrolltieren; auch die Fruchtbarkeit hat nicht gelitten. Hoffentlich wird es gelingen, die Jodierung des Viehsalzes in den von Kropf befallenen Gegenden einzuführen, zum Vorteil für unsere Säuglinge. Ein Teil des aufgenommen Jods geht in die Milch über und würde die im frühen Kindesalter geringe Jodaufnahme etwas steigern.

Schwankungen im Jodgehalt.

Eggenberger war es schon aufgefallen, dass der Jodgehalt des künstlich jodierten Kochsalzes nicht ganz konstant ist; v. Fellenberg konnte diesen Befund bestätigen. Das in den Salinen hergestellte Jodkochsalz verliert etwas Jod infolge von Verdunstung; ferner treten schon nach kurzer Zeit nicht unbeträchtliche Schwankungen ein, und zwar sowohl in einem Silo wie in kleinen Behältern, die auf einer Entmischung beruhen. In einem Silo wurden

z. B. nach 2½ Monaten in den einzelnen Schichten Werte gefunden, die zwischen 3,7 und 9,9 mgr KJ im kg Kochsalz schwankten. v. Fellenberg erblickt die Hauptursache dieser Entmischung im Wassergehalt des Salzes; er empfiehlt ein geeignetes Trocknen nach der Jodierung. Eine gleichmässige Jodverteilung muss angestrebt werden. Einstweilen ist die fortlaufende quantitative Kontrolle anzuraten.

Jodhaltiges Trinkwasser.

Neben dem jodierten Kochsalz wurde auch jodhaltiges Trinkwasser als Prophylaktikum gegen den Kropf empfohlen. Jeger hat in Rothenbrunnen mit einer jodhaltigen Heilquelle nachweisen können, dass die Schulkinder dieser Gemeinde kropffrei sind im Gegensatz zu ihren Kameraden aus benachbarten, im gleichen Bezirk (Heinzenberg, Graubünden) gelegenen Ortschaften, welche kein jodhaltiges Wasser zur Verfügung haben. Dieses Naturexperiment ist lehrreich und beweist, dass die Jodaufnahme nicht nur mittelst Kochsalz erfolgen kann.

Es wurde empfohlen, die Jodprophylaxe mit künstlich jodiertem Wasser durchzuführen. Dieses Verfahren dürfte aber kaum allgemein Eingang finden. Technisch ist es umständlicher und die Entmischung von Jod wird in einer Trinkwasserleitung wahrscheinlich noch leichter erfolgen wie beim jodierten Kochsalz.

Jod in der Luft.

Erwähnung verdient auch der Einfluss des Jodgehalts der Luft und die früheren, sowie die auf Veranlassung von Roux in Lausanner Schulen mit der Aufstellung von Jodkristallen in offenen Gefässen beobachteten günstigen Einwirkungen auf die Rückbildung der vergrösserten Schilddrüse.

Jodschädigungen.

Das Mittel, welches z. Z. als das wirksamste zur Kropfbekämpfung angesehen wird, das Jod, ist kein indifferentes, sondern ein sehr differentes Präparat, das zu vielen, schweren und sogar tötlich verlaufenden Schädigungen geführt hat. Es ist daher Pflicht eines jeden Kropfforschers, eingehend die Schädigungen zu studieren und zu prüfen, ob es möglich ist, die Joddosierung so zu gestalten, dass eine Gefährdung des Publikums ausgeschlossen oder zum mindesten stark herabgesetzt wird.

Die Jodmedikation des Kropfes ist mehr als 100 Jahre alt; neben ihrem Nutzen wurden auch bald die Nachteile erkannt. Auch

von Seiten der Aerzte wurde gesündigt, bis unsere Chirurgen, vor allen Th. Kocher, auf die Gefahren der Jodtherapie bei Kropf, die schon vom Genfer Rilliet richtig erkannt worden waren, hingewiesen haben. Es ist nicht unsere Aufgabe, auf diese Frage hier näher einzugehen.

Im Folgenden werden wir nur diejenigen Jodschädigungen berücksichtigen, die mit den von uns empfohlenen Verfahren der Kropfbekämpfung: Jodkochsalz und jodhaltige Tabletten in den Schulen, in Zusammenhang stehen.

Bevor wir ein Verfahren zur allgemeinen Einführung empfehlen, müssen wir uns vergewissern, ob dieses Verfahren ungefährlich ist. Es muss immer von neuem hervorgehoben werden, dass, seitdem das Publikum die verblüffende Wirkung von Jodpräparaten auf die vergrösserte Schilddrüse kennt, die Verwendung dieses Mittels in den meisten mit Kropf behafteten Gegenden Eingang gefunden hat. Die Folge davon war, dass die Kropfbehandlung nicht unter ärztlicher Kontrolle blieb, sondern dass Jodpräparate von jedem bezogen und eingenommen werden konnten und dass die Zahl der Schädigungen infolgedessen beträchtlich zunahm. In neuerer Zeit haben Aerzte in den verschiedensten Ländern, darunter viele in der Schweiz, ihre warnende Stimme erhoben, um vor allem den «wilden», unkontrollierten Handel mit Jod einzuschränken und sogar vor jeder allgemeinen Jodprophylaxe zu warnen.

Die Mengen Jod, die schädlich wirken, werden von den einzelnen Autoren recht verschieden angegeben. Wir wissen und wir dürfen nicht vergessen, dass die Jodempfindlichkeit individuell und familiär (Vererbung) sehr verschieden ist. Besonders wichtig für uns ist der Umstand, dass die Jodtoleranz nicht selten durch eine Veränderung der Schilddrüse herabgesetzt werden kann und dass im allgemeinen — eine absolute Regel kann nicht aufgestellt werden —, in den vom Kropf befallenen Gegenden mehr jodüberempfindliche Individuen angetroffen werden, wie in kropffreien. Ferner ist wesentlich das verschiedene Verhalten gegenüber Jod in verschiedenen Altersklassen und bei beiden Geschlechtern.

Allgemein bekannt und kaum widersprochen ist die Tatsache, dass das Kindesalter nicht jodempfindlich ist. Die schwere Form der Jorvergiftung, die wir als Jod-Basedow bezeichnen, ist im Kindesalter und zwar bis zum Alter von 12 Jahren unbekannt. Unsere Kinderärzte und die Schulärzte, welche in den letzten Jahren zehntausende von Kindern nach mehrjährigem Gebrauch von jodhaltigen Tabletten zu beobachten Gelegenheit hatten, betonen übereinstimmend das Fehlen von Jodschädigungen in diesem Alter.

Sobald das Pubertätsalter näher rückt, ändern sich die Verhältnisse. Bei Mädchen zwischen 12 und 15 Jahren sind schon einzelne Fälle von Jodbasedow beschrieben worden und die Zahl nimmt mit dem Alter zu. Die grosse Toleranz gegen Jod bei gewissen Krankheiten wie Syphilis darf uns nicht irreführen. E. Bircher erwähnt an Hand eigener Beobachtungen, dass die Jodempfindlichen häufig durch einen schmächtigen, schlanken Habitus auffallen und dass die nodösen Strumen Jod im allgemeinen viel schlechter ertragen als die Patienten mit parenchymatösem Kropf. Den Jodismus bezeichnet er als « die Krankheit der vertriebenen Kröpfe ».

Die Empfindlichkeit gegen Jod wird nicht ausschliesslich, aber doch viel häufiger beim weiblichen Geschlecht beobachtet. Das Krankheitsbild ist ein sehr mannigfaltiges; neben Erscheinungen von Seiten des Nervensystems und des Herzens ist die Gewichtsabnahme, mitunter sogar ein eigentlicher Gewichtssturz zu erwähnen.

Dass die Jodempfindlichkeit auch in Kropfgegenden nicht allgemein besteht, geht aus Erhebungen in unseren schweizerischen Rekrutenschulen hervor. In den letzten 5 Jahren wurden, wie erwähnt, etwa 20,000 Rekruten jodhaltige Tabletten mit mehr als 19 mgr Jod pro Woche zwei Monate lang verabreicht, ohne dass eine einzige ernste Schädigung beobachtet worden wäre. Nur ganz vereinzelt sind die Fälle, bei welchen die Jodmedikation wegen Andeutung von Jodismus unterbrochen worden ist. — Meine zweijährigen Erfahrungen in einer Frauenschule mit 15- bis 22jährigen Schülerinnen haben mir gezeigt, dass auch beim weiblichen Geschlecht die Jodüberempfindlichkeit in diesem Alter nicht sehr verbreitet ist.

Es darf nicht verschwiegen werden, dass die Einführung der Kropfbekämpfung in den Schulen mittelst jodhaltigen Tabletten und deren glänzende Resultate dazu verleitet haben, dieselben Präparate bei Erwachsenen anzuwenden und dass eine Anzahl schwerer Schädigungen darauf zurückzuführen ist, dass Erwachsene die für Kinder bestimmte Dosis, mitunter noch mehr, ohne Befragen des Arztes zu sich nahmen.

Die Jodmedikation muss kontrolliert werden; unsere schweizerische Kropfkommission hat sich frühzeitig an die Behörden gewandt, um im Interesse der Bevölkerung den « wilden » Handel mit jodhaltigen Kropfmitteln zu unterbinden.

Es erscheint ferner von Wichtigkeit, dass die Aerzte in den Stand gesetzt werden, die durch Jod bedingten Gesundheitsschäden

richtig und frühzeitig zu erkennen. Die meisten Störungen sind verhältnismässig leicht zu bekämpfen; bei sofortigem Aussetzen der Jodzufuhr treten die Erscheinungen in der Regel restlos zurück. In den letzten Jahren sind aber auch Fälle beschrieben worden, die schon nach kurz dauernder Jodmedikation irreparable Laesionen aufwiesen und zum Tode führten. Aus diesem Grunde möchte ich die Forderung aufstellen, dass in den Ländern, in denen die Jodprophylaxe eingeführt ist, Studierende und Aerzte ganz besonders in der Diagnose und Differentialdiagnose der Jodschädigungen ausgebildet werden. Wie schwierig diese Diagnose mitunter ist, geht aus den widersprechenden Angaben von erfahrenen Kropfforschern hervor, von denen der eine Kropfschädigungen annimmt, die der andere negiert.

Lehrreich sind in dieser Beziehung die durch Stiner bearbeiteten Ergebnisse der von der Schweizerischen Kropfkommission für die drei Jahre 1922—24 durchgeführten Enquete über Jodschädigungen. An dieser Enquete haben sich 1675 von 3008 Schweizer Aerzten beteiligt.

Die erste Frage betraf die Zahl der Basedowfälle; von 904 Aerzten wurden 3625 Fälle angegeben. Die zweite, uns interessierende Frage lautete: waren unter diesen Basedowfällen solche, bei welchen die Krankheit auf den Gebrauch von Jodpräparaten zurückzuführen war? Für 1116, d. h. für beinahe ⅓ der Fälle, wurde diese Frage bejaht. In 1110 weiteren Fällen wurden andere durch Jodgebrauch bedingte Schädigungen angeführt. Mit anderen Worten, es wurden innerhalb dreier Jahre in der Schweiz 2226 Fälle von Jodschädigungen, wovon die Hälfte Jod-Basedow betrafen, von Seiten der Aerzte gemeldet.

Für uns besonders interessant ist nun die vierte Frage: waren unter den Jodgeschädigten solche, die nur das jodierte Kochsalz und keine anderen Jodpräparate verwendet haben? Diese Frage ist von 79 Aerzten für 167 Fälle bejaht worden. In einer zweiten Umfrage wurde versucht, die Angaben der summarischen Enquete zu ergänzen durch genauere Mitteilung jedes einzelnen Falles; hierbei sank die Zahl der hyperthyreotischen Zustände, die durch Jodkochsalz allein entstanden sein sollen auf 18. De Quervain hat sich der Aufgabe unterzogen, einzelne dieser Fälle persönlich nachzuprüfen, so z. B. im Kanton St. Gallen. Er betont mit Recht, dass Hyperthyreosen auch spontan vorkommen ohne Jodverabreichung und dass die Zahl der gemeldeten Fälle sich im Rahmen der spontanen Morbidität an Thyreotoxikosen bewege.

Was speziell die Störungen mit jodiertem Kochsalz anbetrifft, so sind die Fälle von E. Bircher erwähnenswert, in denen Gesundheitsstörungen infolge irrtümlichen Verabreichens von jodiertem statt jodfreiem Kochsalz auftraten und, als Gegenstück, die von Eggenberger, in denen das Kochsalz als Ursache der Thyreotoxikose angeschuldigt wurde, obschon die genaue Untersuchung jodfreies Salz ergab.

Es lag mir daran, die Frage nach den Jodschädigungen durch Kochsalz noch eingehender zu verfolgen; ich wandte mich daher an einige Kollegen, deren Urteil hier in Kürze mitgeteilt sei.

Im Kanton Waadt wird seit mehr als drei Jahren fast ausschliesslich jodiertes Kochsalz gebraucht. Der Direktor der medizinischen Klinik in Lausanne, Herr Prof. Michaud, hat mir auf meine Anfrage mitgeteilt, dass er seit Einführung der stummen Jodkochsalzprophylaxe, im Kantonsspital und in der Privatpraxis, keinen einzigen Fall von Jodismus oder von Jod-Basedow durch jodiertes Kochsalz beobachtet habe.

Dr. Zollikofer, Chefarzt der inneren Abteilung des Kantonsspitals St. Gallen, desjenigen Kantons, in dem verhältnismässig viele Jodkochsalzschädigungen gemeldet wurden, ist überzeugt, dass die Vorteile des jodierten Kochsalzes seine Nachteile unendlich überwiegen und hat eine Schädigung von Jodkochsalz nie beobachtet.

Der verdiente, zu früh verstorbene Direktor der chirurgischen Klinik in Basel, Prof. Hotz, hat sich ganz besonders mit der Frage der Jodschädigungen befasst. Sein Nachfolger, Prof. Henschen, teilt mir mit, und dies ist sehr wertvoll, dass auf Grund einer Beobachtung von mehr als 5 Jahren durch die Oberärzte Dr. Merke und Dr. Heusser, einwandfreie Jodschädigungen im Sinne eines Jod-Basedow, die ausschliesslich auf Genuss von jodiertem Kochsalz zurückzuführen wären, keine gesehen wurden. Bei genauerem Zusehen handelte es sich um eine irrtümliche Annahme der Patienten oder des Arztes oder auch um eine falsche Deutung rein nervöser Erscheinungen als thyreotoxische Symptome. Eine Funktionsstörung der Schilddrüse, gemessen am respiratorischen Stoffwechsel, ausschliesslich durch jodiertes Kochsalz bedingt, konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein weiterer Kenner des Jodismus, Herr Dr. Roth, Direktor des Kantonsspitals Winterthur, der wiederholt seine warnende Stimme gegen den Jod-Optimismus erhob, schreibt, er habe in den letzten Jahren viel weniger Jodschädigungen gesehen wie früher, aber

immer noch vereinzelte. Was das jodierte Kochsalz anbetrifft, so kann er aber nur über einen Fall, einer 36jährigen Frau berichten mit heftigen Extrasystolen und nervösen Beschwerden; ein Vierteljahr nach Aussetzen von Jodkochsalzgenuss gingen die Symptome zurück. Immerhin, fügt er hinzu, handelt es sich um einen nervösen, sehr leicht erregbaren Menschen.

Was geht aus diesen verschiedenen Mitteilungen hervor? Ich möchte mit de Quervain annehmen, dass trotz der minimalen Jodmengen, die in der Schweiz dem Kochsalz beigegeben werden, das Auftreten von Jodschädigungen nicht ganz ausgeschlossen ist. Diese Schädigungen kommen aber äusserst selten vor, so dass mehrere Leiter von grossen Spitälern erklären, sie haben innerhalb verschiedener Jahre keinen einzigen Fall gesehen und zwar trotz allgemeinem Gebrauch von jodiertem Kochsalz. Weiter wichtig ist die Beobachtung, dass in den allermeisten Fällen kurze Zeit nach Aussetzen des Jodkochsalzes die Störungen völlig verschwinden und dass keine bleibenden Schädigungen zurückbleiben.

Besonders empfindlich sind Menschen im Alter von 35 Jahren und darüber, und auch hier ist die Zahl der Empfindlichen sehr gering. Die Kropfprophylaxe ist in diesem Alter nicht mehr nötig, mit Ausnahme spät gravider Frauen, und auch nicht mehr wirksam. Das Hauptgewicht der Jodkochsalzprophylaxe ist auf das jugendliche Alter und auf die Schwangeren zu verlegen. Wenn es möglich wäre, in den Haushaltungen den Jugendlichen jodiertes und den älteren Familienangehörigen jodfreies Kochsalz zu verabreichen, so würde ich dies befürworten.

Währenddem in der Schweiz, wie aus dem hier Mitgeteilten hervorgeht, die Schädigungen durch jodiertes Kochsalz nur ganz ausnahmsweise auftreten, haben amerikanische Forscher wie Kimball und Hartsock noch in letzter Zeit Fälle von Hyperthyreoidismus beschrieben, die sie dem jodierten Kochsalz zuschreiben. Diese Fälle betrafen ausschliesslich Frauen über 40 Jahre, meist mit nodösen Strumen. Diese wichtigen Beobachtungen lassen sich vielleicht darauf zurückführen, dass in Amerika das Kochsalz einen viel grösseren Jodzusatz erhält wie bei uns.

Allgemeine hygienische Prophylaxe.

Die Jodkochsalzprophylaxe stellt einen Versuch, einstweilen aber noch keine endgültige Lösung dar. Die experimentelle aetiologische Kropfforschung hat uns in den letzten Jahren nicht mehr viel Wesentliches geboten, mit Ausnahme der neuen Befunde von Mac Carrison, die denjenigen Recht zu geben scheinen, welche

die Ursache des Kropfes nicht ausschliesslich im Jodmangel suchen und an eine Avitaminose denken. Stiner hat bei Meerschweinchen Kröpfe erzeugt nach länger dauernder Fütterung mit einer an Vitaminen armen Kost. Es muss doch auffallen, dass auch in Kropfgegenden nicht alle unter ähnlichen Verhältnissen Lebenden in gleicher Weise befallen sind. Es gibt eine familiäre, es gibt aber auch eine persönliche Dispositon. Es darf auch darauf hingewiesen werden, dass die soziale Lage nicht ohne Einfluss auf die Entwicklung des Kropfes ist. Lauener konnte in Bern beobachten, dass nach sechsjähriger Behandlung 69,9 % der Schüler des Progymnasiums und nur 47,8 % der gleich behandelten Volksschüler keinen Kropf hatten. Woher dieser Unterschied?

Erwähnt seien die allerdings nicht allgemein bestätigten Beobachtungen von Bernhard, St. Moritz, wonach der Kropf an den sonnigen Halden nicht vorkommt, was ihn zur Frage veranlasst, ob nicht der Mangel an Licht die Ursache des Kropfes ist. Haslebacher hat mit der Quecksilberdampf-Quarzlampe ein Weicherwerden und ein Schwinden des Kropfes beobachtet.

Mac Carrison, Galli-Valerio und Messerli haben die fortlaufende Darmdesinfektion mittelst Benzonaphtol, Thymol etc. empfohlen und deutliche Rückbildungen der vergrösserten Schilddrüse nach dieser Medikation feststellen können.

In manchen Kropfgegenden kam die Endemie zum Stillstand mit der Verbesserung der Lebensbedingungen, mit einer neuen Wasserversorgung, mit dem regeren Verkehr mit der Aussenwelt.

Welche Faktoren hier mitgespielt haben, ist schwer zu sagen; ich möchte neben den Fortschritten auf dem Gebiete der Reinlichkeit, der Wohnungs- und der Trinkwasserhygiene, der bessern, nicht mehr so eintönigen Ernährung eine Hauptrolle zuschreiben. Die sauber zubereitete Kost und ein gewisser Wechsel in der Ernährung, der Genuss von frischem, nicht gekochtem Obst und Gemüse und überhaupt, im Sinne von Mac Carrison und von Stiner, eine vitaminreiche Kost dürften unter allen Umständen empfohlen werden.

Zweifellos ist die Körperpflege und das, was wir heute als «Körperkultur» bezeichnen, auch von grosser Wichtigkeit; eine Förderung nach dieser Richtung ist sehr zu empfehlen.

Die Bekämpfung des Kropfes befindet sich auf gutem Wege. Wir wollen hoffen, dass die jetzt stattfindende Tagung ihr einen weiteren Impuls verleihen werde. Das Ziel derartiger Konferenzen erblicke ich nicht nur in der Mitteilung neuer Gedanken und Forschungsergebnisse, sondern vor allem in dem Bestreben, wider-

sprechende Anschauungen durch gegenseitige Aussprache auszugleichen und, darauf gestützt, ein klares Programm für das weitere Vorgehen aufzustellen.

* * *

Zusammenfassung:

1. Die Verhütung des Kropfes ist für alle befallenen Gegenden eine dringende hygienische und soziale Aufgabe. Die in den letzten Jahren gesammelten Erfahrungen liefern den Beweis, dass der endemische Kropf erfolgreich bekämpft werden kann.
2. Die allgemeine Einführung von jodiertem Kochsalz stellt einen vielversprechenden Versuch der Prophylaxe im Grossen dar. Die in der Schweiz angenommene Dosis von ½ Gramm Jodkalium pro 100 kg Kochsalz scheint zu genügen; ein endgültiges Urteil ist verfrüht. Anzustreben ist eine gleichmässige Verteilung des Jodzusatzes im Kochsalz.
3. Die Kropfbekämpfung in der Schule mittelst jodhaltigen Tabletten zu 1 mgr Jod (event. 3—5 mgr) in der Woche hat sich in der Schweiz glänzend bewährt; sie ist überall in Kropfgegenden angezeigt, wo jodiertes Kochsalz nicht allgemein gebraucht wird. Die ärztliche Kontrolle, verbunden mit einer individuellen Behandlung jedes einzelnen Schülers, ist unbedingt erforderlich.
4. Jod ist kein indifferentes Mittel; es ist daher seine Verwendung zu kontrollieren. In Kropfgegenden sollte der freie Handel mit Jod verboten sein. Jodschädigungen werden nicht im Kindesalter, selten in der Pubertätszeit, häufiger bei Erwachsenen und hauptsächlich bei 35- bis 60jährigen Frauen mit nicht normaler Schilddrüsenfunktion beobachtet. Das jodierte Kochsalz mit 0,5 gr KJ auf 100 kg Salz bedingt nur ganz ausnahmsweise eine Schädigung; für jodempfindliche Individuen muss jodfreies Kochsalz zur Verfügung stehen.
5. In den Ländern mit Jod-Kropfprophylaxe ist es erforderlich, dass die Aerzte die Diagnose und die Therapie der Jodschädigungen kennen.
6. Ausser der spezifischen Prophylaxe ist der allgemeinen Hygiene: Reinlichkeit, Trinkwasser, Ernährung (gemischte, Vitamin-haltige Kost), Wohnung, Körperpflege und Sport noch grössere Aufmerksamkeit zu schenken wie bisher.

* * *

Summary :

1. The prevention of goitre is for all regions where the endemic goitre is prevelant an urgent hygienic and social proplem. The combined observations during late years have shown that it may be successfully combatted.
2. The use of iodised kitchen salt constitutes an experiment which opens a wide range of possibilities of great promise. The dose of 0,5 gr. of potassium iodide for 100 kilogr. admitted in Switzerland seems sufficient; but up till now the results can not be judged of.

   It is nessecary that the iodine of potassium be equally distributed amongst the salt.
3. The prophylaxis of goitre in the schools by means of tabloids containing 1 milligr. of iodine (in certain cases 3 5 milligr.) has given excellent results in Switzerland. It is to be recommended wherever iodised kitchen salt is not generally introduced. But this preventive method must be used under medical control and supplemented by an individual treatment of the scholar.
4. Iodine is not a harmless substance and its use ought to be under control. In those countries where the goitre is prevelant the free sale of iodine ought to be prohibited. No symptoms of iodism are observed during childhood, they are rare during puberty, more frequent in adults, above all in women between the ages of 35 to 60 with anomalies of the function of the thyroid gland.

   Jodised kitchen salt containing 0,5 gr. per 100 kilogr. rarely is followed by bad effects; for such individuals as are specially susceptible of the effects of iodine it is better to give them salt without iodine.
5. In those countries where the prevention of goitre by iodine is in use medical men should know how to diagnose and to treat the symptoms of iodism.
6. Besides the specific preventive treatment of goitre it is nessecary to pay more attention than has been the case heretofore to a general hygiene : Cleanliness, good trinking water, rational feeding (mixed alimentation rich in vitamines), individual hygiene, sport.

* * *

Résumé:

1° La prévention du goitre est pour toutes les régions où règne l'endémie goitreuse un problème urgent d'ordre hygiénique

et social. Les observations réunies au cours des dernières années montrent qu'il peut être combattu avec succès.

2° L'emploi général du sel iodé constitue une expérience sur une grande échelle dont il semble que l'on puisse beaucoup attendre. La dose de 0,5 gr. d'iodure de potassium pour 100 kilogrammes de sel admise en Suisse parait suffisante; mais on ne saurait se prononcer dès maintenant. Il faut arriver à ce que l'iodure de potassium soit également réparti dans le sel.

3° La prévention scolaire du goitre au moyen de tablettes renfermant 1 milligr. d'iode (dans certains cas de 3 à 5 milligr.) a donné en Suisse d'excellents résultats; elle est indiquée partout où le sel iodé n'est pas d'un emploi général. Mais ce mode de prévention doit être placé sous contrôle médical et combiné avec un traitement individuel de l'écolier.

4° L'iode n'est pas une substance indifférente; son emploi doit donc être contrôlé. Dans les contrées à goitre, la vente libre de l'iode devrait être prohibée. Les accidents d'iodisme ne sont pas observés pendant l'enfance, ils sont rares à l'âge de puberté, plus fréquents chez les adultes et surtout chez les femmes âgées de 35 à 60 ans avec anomalies de la fonction thyroïdienne.

Le sel iodé à raison de 0,5 gr. par 100 kilogr. ne provoque que rarement des accidents; pour les individus particulièrement sensibles à l'action de l'iode il y a lieu de mettre à leur disposition du sel non iodé.

5° Dans les pays où est appliquée la prévention du goitre par l'iode, les médecins doivent connaître le diagnostic et le traitement des manifestations de l'iodisme.

6° A côté de la prévention spécifique il y a lieu d'accorder une attention plus grande encore que cela n'a été le cas jusqu'à aujourd'hui à l'hygiène générale: propreté, eau potable, alimentation (alimentation mixte et riche en vitamines), logement, hygiène individuelle, sport.

* * *

Riassunto:

1° La profilassi del gozzo è, per tutte le zone ove esso domina allo stato endemico, un problema urgente d'ordine igienico e sociale. Le osservazioni degli ultimi anni dimostrano che la lotta può farsi con successo.

2° L'uso generale del sale iodato rappresenta un'esperimento su vasta scala, esperimento dal quale sembra si possano aver

buoni risultati. La dose di gr. 0,5 di ioduro di potassio per 100 kg. di sale, dose ammessa in Isvizzera, sembra sufficiente, ma per ora non ci si può pronunciare. Occorre riuscire a distribuire il ioduro di potassio in modo uniforme nel sale.

3° La profilassi scolastica del gozzo con pastiglie à 1 mill. di iodio (in certi casi 3—5 mill.) ha dato in Isvizzera eccellenti risultati, essa deve essere applicata dovunque ove il sale iodato non si usa in un modo generale, ma questa profilassi deve esser controllata dal medico e combinata da una cura individuale dello scolare.

4° Lo iodio non è sostanza indifferente, il suo impiego esige un controllo. Nelle zone gozzigene, la libera vendita dello iodio devrebbe esser proibita. Lo iodismo non si nota nell'infanzia, è raro alla pubertà, più frequente negli adulti e specialmente nelle donne di 35 a 60 anni con anomalie della funzione tiroidea. Il sale iodato a gr. 0,5 per 100 kg. non determina se non raramente disturbi ; per le persone molto sensibili allo iodio occorre mettere a loro disposizione sale non iodato.

5° Nei paesi dove si applica la profilassi del gozzo collo iodio, i medici devon essere al corrente della diagnosi e cura del iodismo.

6° Accanto alla profilassi specifica è necessario di fare attenzione ancor più di quanto fu fatto fino ad ora all'igiene generale, pulizia, acqua potabile, alimentazione (mista e ricca in vitamine), igiene individuale, sport.

Diskussionsbemerkung

zum Referat von Prof. Wagner von Jauregg

von Dr. W. Jaensch, Berlin.

Ich verweise auf die gestrigen Ausführungen von Th. Hoepfner, Kassel, zu dem Referate von Mc Carrison und knüpfe an erstere an. — Mit aufrichtiger Genugtuung hat mein Arbeitskreis, in dessen Namen ich die Ehre habe zu sprechen, es begrüsst, dass ein Kliniker vom Range eines W. von Jauregg die bisher schon vorliegenden Ergebnisse unserer Arbeit in seine eigenen Schlussthesen als « Grundlage für eine Individualbehandlung in den Schulen » mitaufgenommen hat und zwar als Ergänzung zu den von ihm vertretenen allgemein-prophylaktischen Massnahmen gegen die Verkropfung, wie er und Eggenberger-Herisau mit anderen

sie vorschlagen. Wir befinden uns also durchaus in Uebereinstimmung mit W. von Jauregg, wenn er sagt, dass unsere Methode der Individualbehandlung unter Kontrolle der Kapillarmikroskopie für eine sogenannte »Allgemeine Kropfprophylaxe« nicht geeignet sei. Denn wir müssen im Gegensatz zu den genannten verdienstvollen Forschern erneut bekennen, dass wir, wie früher, so auch heute noch gegen die einfache Verallgemeinerung irgendwelcher Kropfprophylaxe überhaupt unter Ausschaltung individueller Therapie sind. Die Gründe, die uns hierzu veranlassen, haben wir im Dezember 1926 in einigen kurzen Richtlinien niedergelegt, die wir, zugleich mit der Bitte um Zusammenarbeit trotz Verschiedenheit unserer Ansichten und Schlussfolgerungen, an Eggenberger sandten. Diese Richtlinien lauteten etwa:

»Es mag von vornherein zugegeben sein, dass die Häufigkeit der wirklich auf das Vollsalz zurückzuführenden Jod-Basedow-Fälle in der Schweiz, von denen man neuerdings gehört hat, durch genaue Analyse der Einzelfälle als auf 17 Fälle vermindert angesehen werden können, wie Sie angeben, obwohl uns darüber bislang nichts genaueres bekannt geworden ist. Trotz dieser Annahme unsererseits sind nach hier in Hessen vorliegenden Erfahrungen gegen eine allgemeine Jodprophylaxe des Kropfes mit Vollsalz folgende Gesichtspunkte anzuführen:

1. Es darf nicht übersehen werden, dass immer wieder jodüberempfindliche Personen (auch gegen Vollsalzdosen) gefunden wurden und auch gefunden werden müssen. Das geht schon aus den allgemeinsten klinischen Erfahrungen, z. B. über die Idiosynkrasien, hervor. Leider betrifft es zumeist biologisch hochwertigere Individuen der Population; diese sind nach unseren Feststellungen stets die jodempfindlicheren und besitzen auch hochwertigere Kapillarformen, an denen man sie erkennen kann. Schon dies würde also gegen die wahllose Abgabe von Jod in jeder Form und Dosis sprechen. — Die Folgen einer Jodüberempfindlichkeit zeigen sich nun nach unseren Erfahrungen nicht immer nur in Basedowerscheinungen gröberer Art, sondern oft auch nur auf nervösem und psychischem Gebiete. Die Häufigkeit der Basedowerkrankungen, wie dies meist geschieht, als Maßstab für die Verträglichkeit oder Nichtverträglichkeit des Vollsalzes für eine Population allein anzuführen, ist also nicht ausreichend. — Wir beobachteten bei unseren Jugendlichen sogar Intelligenzrückschritte durch Jod, zum Teil hervortretend in ausgesprochener Verminderung der Schulleistung. Solche Dinge entziehen sich also oft ganz der meist üblichen Beobachtung. Wir fanden sie allerdings nur bei höheren

Dosen als denen des Vollsalzes, aber schon bei den für die sogenannte Schulprophylaxe verwandten Dosen von 3 Milligramm Jodkali pro Woche. Letztere wird daher in der bisherigen, nicht individualisierenden Form von uns ganz kategorisch abgelehnt: mittels der Kapillarmikroskopie ist es nach den von uns herausgearbeiteten Grundsätzen möglich, dort, wo überhaupt Jod zur Verwendung kommt, dies auch innerhalb der Schulbehandlung optimal zu dosieren, wobei wir mit dieser Art Therapie nicht mehr die Verkleinerung der Schilddrüse im Auge haben, sondern eine Korrektur der ganzen Konstitution, die nachweisbar eintritt. Es gibt aber Individuen, die optimal Grossdosen bekommen und andere, die optimal Minimaldosen bekommen, wieder andere, bei denen man am besten auf das Jod verzichtet, und noch andere, bei denen man ohne endokrine Präparate nicht auskommt. Es brauchen dies jedoch keineswegs Kretine zu sein; mit jenen haben sie nur die Primitivkapillaren gemeinsam. Die Kapillarmikroskopie in unserem Sinne erlaubt also diese Fälle zu unterscheiden, ohne zugleich auf den klinischen Gesamtstatus zu verzichten. Ich verweise in diesem Zusammenhang auf das von Th. Hoepfner ausgearbeitete »Klinische Kapillarschema« (Veröffentlichungen auf dem Gebiete der Medizinalverwaltung 1927, Berlin, W. Schoetz, Wilhelmstrasse 10).

Es ist aber auch die Annahme falsch, dass Kretinismus oder Taubstummheit (ein sehr komplexer Begriff!) zu einem wesentlichen Prozentsatz unmittelbar als Aequivalent nur der erkrankten Schilddrüse anzusehen sind, und durch Mittel, die immerhin die Häufigkeit der vergrösserten Schilddrüse verringern mögen, was dem Vollsalz zuzugeben ist, irgendwie aussichtsreich mitbekämpft würden. Aehnliches wie von der Taubstummheit und vom Kretinismus gilt auch von sehr vielen Zuständen anderer schwerer Entwicklungsstörungen im Sinne psychophysischer Krüppelhaftigkeit. Man sieht also überhaupt am besten vom Kropf zunächst einmal ab. Er ist zwar oft die augenfälligste Erscheinung an sonst relativ gesund imponierenden Individuen; besonders aber bei Jugendlichen ist er, für sich genommen, sehr häufig die geringfügigste Erscheinung einer tieferliegenden Reihe von Schädigungen von teilweise erblicher und unveränderlicher Art, die man an den Kapillaren als übergreifendes Stigma erkennen kann, auch dort, wo äusserliche Entwicklungsstörungen einschliesslich des Kropfes fehlen; gleiches gilt von den anderen, teilweise sogar physiologischen Schilddrüsenvergrösserungen. Es handelt sich also gar nicht darum, nur den Kropf zu bekämpfen, sondern vielmehr darum, dass die Belange der Krüppelfürsorge nach der Richtung der psycho-

physischen Krüppelhaftigkeit erweitert werden müssten, zumal bei uns die Krüppelgesetzgebung diese Fälle in entscheidendem Masse zu bevorzugen gestatten würde. — Die meisten dieser Fälle bedürfen also einer individualisierenden Therapie, entweder mit sehr hohen Joddosen und anderen Präparaten, oder mindestens nebenher mit endokrinen Präparaten. Ein Teil lässt sich überhaupt nur bis zu einer bestimmten niedrigen Grenze fördern. Es sind dies die schwersten und mittelschweren Fälle der kretinischen Degeneration, bei denen es sich mindestens häufiger um Umlagerungen in der Erbmasse im Sinne von unveränderlichen «Mutationen» (siehe unten) handelt. — Es ist kurz zu sagen, dass alle Thesen, mit denen man bisher die sogenannte allgemeine Kropfprophylaxe empfahl, an entscheidenden Erkenntnissen der heute schon sehr weit entwickelten Erbbiologie einfach vorübergehen. Ich sage das im vollen Bewusstsein der gerade auch uns aufgegangenen unleugbaren Tatsache, dass die Erbbiologie andererseits zuwenig Fälle von umweltbedingten Konstitutionsvarianten (phaenotypische Variationen) annimmt und zuviel hiervon für erbliche Veränderungen (Mutationen) hält, die durch Umlagerungen im Keimplasma bedingt sind. Letztere bedürfen nach dem Stande der heutigen Erbbiologie rassenhygienisch in strengem Sinne der Sterilisation. Es ist daher ganz unhaltbar, die Hoffnung zu hegen, das Vollsalz könne auch sie schon anlagemässig im Mutterleibe verändern, sei ihre Entstehung zu denken als solche spontane echte Mutationen oder als langsam erblich gewordene Paravariationen, die die heutige Erbbiologie dazu nicht für möglich hält. Selbst in letzterem Falle wären solche Erbstämme mehr als Jahrhunderte alt, und die Hoffnung einer durch das Vollsalz herbeizuführenden Rückänderung solcher Erbstämme müsste bestenfalls mit der gleichen Zeitspanne der Einwirkung des Vollsalzes rechnen.

2. Aus allen diesen Erwägungen heraus halten wir es daher neben den klinischen Bedenken auch schon für taktisch falsch, immer von einer «Kropfprophylaxe» zu sprechen. Die Frage des Kropfes ist nach unserer Ueberzeugung durchgreifend nur mit der Aufrollung des ganzen rassenhygienischen Problems zu lösen, in dem die eigentliche Kropffrage eine relativ kleine Rolle spielt. — Dennoch glauben auch wir, dass allgemeinere prophylaktische Massnahmen irgendwelcher Art innerhalb dieser Probleme einmal eine Rolle spielen werden, dass aber mittelst der heute betriebenen Propagierung einer Jodprophylaxe im üblichen Sinne eine Verschiebung der in Wirklichkeit bestehenden Problemstellungen und ihrer ausserordent-

lichen Kompliziertheit auch in der öffentlichen Meinung Platz greifen muss, durch welchen Umstand wirklich das ganze Problem erfassende einschneidende rassenhygienische Massnahmen der Zukunft späterhin auf stärkere Widerstände stossen dürften als auf solche, mit denen ohnehin wird gerechnet werden müssen. Hier sei allein auf die Frage der Sterilisation verwiesen, eine Massnahme, mit der Wissenschaft und Gesetzgebung sich in nicht ferner Zeit auch in Europa werden ernsthafter auseinandersetzen müssen.

3. Wir halten dafür, dass dort, wo intensive oder frühzeitige Schilddrüsenschwellungen auftreten, solche Jugendliche oder Erwachsene zum Arzt geschickt werden sollen wie andere Erkrankte auch. Nur er kann feststellen, welche Drüse in dem endokrinen System erkrankungsführend ist; das ist selbst bei ausgesprochenem Kropf keineswegs immer die Schilddrüse.»

Wir glauben für Hessen zur Bekämpfung auch der Schilddrüsenvergrösserungen mit einer individuellen Therapie zunächst auszukommen, wofern sie (in Verbindung mit der Kapillarmikroskopie) sich bemüht, auch schon die kleinsten Kinder und werdenden Mütter zu erfassen. Wir sind uns bewusst, dass die Organisation solcher Massnahmen nur relativ langsam vonstatten gehen kann. Für Länder mit einer besonders starken Verkropfung sind wir daher in der Lage lediglich zuzugeben, dass eine sogenannte «allgemeine Kropfprophylaxe», etwa mit Vollsalz, manches für sich hat: nämlich dort, wo wirklich eine erschreckend ansteigende Kropfhäufigkeit vorliegt, die irgend ein sofortiges Zugreifen, wenn auch nicht endgültiger Art und sozusagen ut aliquid fiat, unvermeidbar erscheinen lässt.

Man könnte es also trotz vieler triftiger Bedenken für gewisse Gegenden verstehen, dass eine solche Massnahme angewendet würde, die die sichtbarsten und aufdringlichsten Erscheinungen in ganzen Bevölkerungen relativ schnell zu bessern versprechen könnte. Sie würde aber, wie wir glauben, nur auf eine planmässige Verkleinerung der Schilddrüse hinauslaufen, ohne im geringsten die Notwendigkeit individueller Behandlung etwa in unserm Sinne und anderer Massnahmen rassenhygienischer Art, wie oben angedeutet, überflüssig zu machen. Sie hätte zu geschehen im Bewusstsein, dass einer Minderheit auch hochwertiger Individuen Schaden geschehen dürfe, um für die Allgemeinheit obigen umgrenzten Zweck zu erreichen, ein Standpunkt, der bewusst angewendet, rein verwaltungsmässig durchaus haltbar erscheinen könnte.

Diskussionsbemerkungen
zur Prophylaxe der endemischen Struma
von Dr. Wittneben, Stybata-Treysa.

Nachdem Sie bereits von Herrn Dr. W. Jaensch und Dr. Th. Hoepfner Näheres über die innigen Beziehungen zwischen Schilddrüsenanomalien, Kapillarveränderungen und Entwicklungsstörungen gehört haben, möchte ich Ihnen ganz kurz an einigen Beispielen zeigen, wie es möglich ist, durch geeignete Therapie eine Weiterentwicklung der Kapillaren herbeizuführen, und wie Hand in Hand mit dieser auch eine Entwicklung des Gesamtindividuums physisch und psychisch stattfindet. Bei der Therapie ist der endokrine Faktor zu berücksichtigen, und es ist vorher genau festzustellen, welche Drüse in dem Krankheitsbilde führend ist.

Ich habe in den Anstalten Hephata bei Treysa Bez, Kassel ein Material von 500 Schwachsinnigen daraufhin untersucht und gefunden, dass in annähernd 25 % endokrine Störungen vorliegen. In der Mehrzahl der Fälle sind es Dysthyreosen, aber auch hypohypophysäre Krankheitsbilder und dysgenitale Infantilismen sind darunter. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Wir sind daran, sie zunächst versuchsweise durch die interferometrische Methode (Abderhalden-Hirsch) zu überprüfen.

Bisher erwies sich die den Befunden entsprechende Therapie als besonders wirksam. Liess sich bei vorhandener Kapillarhemmung ein endokriner Faktor nicht einwandfrei feststellen, so gab ich lediglich Lipatren, sonst Lipatren mit Thyreoidin oder Tabl. Hypophysis cerebri, event. Testiglandol resp. Ovarigen. Bei pluriglandulären Störungen eine entsprechende Kombination.

Ich berichtete im vorigen Jahre gemeinsam mit W. Jaensch auf dem 3. Heilpädagogischen Kongress in München über die Erfolge bei 100 Kindern und konnte zeigen, wie es uns gelungen war, aus halben dreiviertel Intelligenzen und aus dreiviertel Intelligenzen vollsinnige Kinder zu machen, das Wachstum anzuregen und körperliche Schäden zu bessern. Seitdem habe ich weitere 100 Kinder behandelt und zwar 60 mit Lipatren und den betreffenden Drüsenpräparaten, 40 allein mit Lipatren. Die Erfolge waren auch jetzt wieder ziemlich die gleichen, etwas besser bei kombinierter The-

rapie. Verwandt wurde das Lipatren der Behringwerke Stärke I, II und III, von denen

Stärke I 0,0238 g Lipatren entsprechend 2,28 mg Jod
» II 0,125 g » » 12,25 mg »
» III 0,5 g » » 49 mg »

enthält. Es wurden gegeben 2 3 mal wöchentlich 1 Tablette, also täglich 0,64 bis 14 mg Jod, je nach Toleranz. Die Dosis wurde umso kräftiger gewählt, je stärker die Hemmung war. Bei eintretender Reaktion, die sich im Aufsprossen von Neokapillaren zeigte, wurde die Lipatren-Dosis verringert. Unangenehme Nebenerscheinungen sah ich nicht. Zehn Kontrollfälle mit normalen Kapillaren blieben sogut wie unbeeinflusst.

Am besten reagieren nach meiner Erfahrung die Kinder, bei denen noch tiefste Kapillarhemmung vorhanden ist, bei denen jedoch schon annähernd haarnadelförmige Kapillaren sich zu bilden beginnen und deren Erbanlagen nach allen vorliegenden Verhältnissen gute sind, deren Entwicklungsgang trotz der Hemmung keine groben Störungen (Geburtstrauma, Meningitis etc.) aufweist, und deren Aeusseres ein harmonisches ist. Es darf also weder bei der Geburt noch in frühester Kindheit eine schwere akute Schädigung insonderheit des Zentralnervensystems stattgefunden haben. Bei Hemmungsformen, die aus einer etwas höheren Entwicklungsstufe, der sogen. Intermediärschicht stammen, waren unter sonst gleichen Bedingungen die Erfolge nicht ganz so gute. Schlechte, bisweilen gar keine Erfolge hatte ich ausserdem bei dem Vorhandensein von Pseudoneokapillaren, d. h. schon (mangelhaft) ausdifferenzierten Kapillaren. Es scheint sich bei ihnen um ein abgelaufenes Krankheitsbild zu handeln, das nicht mehr beeinflussbar ist.

Von den 100 Fällen reagierten 14 schlecht, und zwar lagen bei ihnen die genannten Pseudoneokapillaren vor; 58 reagierten gut, 28 sehr gut. Bei 3 Kindern wurden begleitende epileptiforme Anfälle gänzlich zum Schwinden gebracht. Das Körperwachstum stieg an, der Allgemeinzustand hob sich und der Intelligenzquotient nahm zu. Hand in Hand ging damit eine Differenzierung der Kapillaren.

Ich möchte Ihnen kurz einige instruktive Bilder vorführen:

Demonstrationen.

Sie sehen aus meinen Ausführungen, dass es durch eine individualisierende Therapie gelingt, Entwicklungsstörungen, von denen die eigentlichen Schilddrüsenerkrankungen nur ein Bruchteil sind, in weitgehendem Masse zu bessern.

Aetiologie und Prophylaxe des Kropfes in Norwegen.

Prof. *Nicolaysen* (Oslo).

Ich habe um das Wort gebeten, um einige Mitteilungen machen zu können über das Kropfvorkommen in Norwegen und über den Erfolg der in einer unsrer Kropfgegenden eingeführten prophylaktischen und therapeutischen Jodbehandlung von Schulkindern.

Während die Forscher, die zuerst Struma in Norwegen untersuchten, nur einzelne Fälle von Morbus Basedowii (sonst häufig bei uns) unter den Bewohnern unserer Kropfgegenden nachweisen konnten, fand Dedichen, der 17 Jahre lang in einem Strumabezirk praktisch tätig war, dass ungefähr 60% seiner 335 Kropfpatienten thyreotoxische Symptome aufwiesen.

Selbstverständlich kann dies Ergebnis nicht mit einer kürzere Zeit hindurch betriebenen statistischen Untersuchung der Bevölkerung in einer unsrer Kropfgegenden verglichen werden. Aber doch hat seine Arbeit den Eindruck hinterlassen, als ob Kropfträger im ganzen Norwegen dem sekundären Basedow in besonderm Masse ausgesetzt seien.

Nachdem Th. Kocher 1910 den Jod-Basedow nachgewiesen hatte, meinte man, die Ursache bei uns in einem theoretischen hohen Jodgehalt des Erdbodens und des Trinkwassers suchen zu müssen, bedingt einesteils durch die Nähe des Meeres in unserm küstenreichen Lande, andernteils dadurch, dass der Erdboden in einzelnen unsrer Kropfgegenden aus postglacialen submarinen Ablagerungen besteht.

Hiernach ist es wohl verständlich, dass man einem von Dr. Danelius 1925 gemachten Vorschlag, in unsern Schulen die prophylaktische Jodbehandlung nach schweizerischem Muster einzuführen, sofort mit der Warnung begegnete, wie gefährlich diese Behandlung bei uns sein müsse.

Indessen lagen die Untersuchungen von Mc. Clendon und v. Fellenberg damals schon vor. Ich entschloss mich darum, die Verhältnisse in einer unsrer Strumagegenden näher zu untersuchen, und zwar vor allem den Jodgehalt des Trinkwassers sowie die Jodausscheidung im Harn einer Anzahl gesunder erwachsener Männer. Falls der Jodgehalt des Trinkwassers und der

Nahrung gering war, konnte die prophylaktische Kropfbehandlung bei Schulkindern mit kleinsten Gaben von Jodkalium auch bei uns keinerlei Bedenken erregen.

Ich trat daher mit dem Chemiker unsrer Universitätsklinik, Dr. Fölling, in Verbindung und veranlasste ihn, Trinkwasserproben aus 29 Gehöften in Modum und Sandsvaer, wo es viele Kropfträger gab, zu untersuchen und gleichzeitig auch vier, zu verschiedenen Jahreszeiten entnommene Proben des Trinkwassers in Oslo, wo Struma überhaupt nicht vorkommt. Dr. Fölling kam zu dem Ergebnis, dass die Proben der Kropfgegenden durchschnittlich 129 Mill.-Gramm auf 100 Liter enthielten, die des Wassers von Oslo 309 Mill.-Gramm auf 100 Liter. Nach dem Ergebnis dieser Untersuchungen wurde mit der Jodbehandlung in den Schulen angefangen. Später untersuchte Dr. Gulbrand Lunde am mineralogischen Institut der Universität die Jodausscheidung im Harn von 52, in dem betreffenden Bezirk (Sandsvaer) von dem Bezirksarzt Eriksen und Dr. Thorrud ausgewälten erwachsenen Männern, während mir von den Versuchspersonen gleichzeitig mitgeteilt wurde, was sie in der Woche, wo die Proben gesammelt wurden, genossen hatten.

Die in Frage kommende Kropfgegend ist typisches Binnenland, dessen Bevölkerung jedoch in den letzten paar Jahren durch «Fischautos», die in jedes Gehöft einfahren, mit einer Menge Meeresfisch versorgt wird.

Der starke Jodgehalt der Meeresfische ist durch die Untersuchungen von v. Fellenberg und Lunde wohlbekannt, ebenso auch die reichliche Jodausscheidung im Harn von Personen, die Meeresfische gegessen haben.

Nachdem ich die «Speisekarten» empfangen hatte, wurden daher die Versuchspersonen in zwei Klassen geteilt, in solche, die wöchentlich ein- bis dreimal Meeresfisch gegessen, und solche, die keinen genossen hatten.

Es zeigte sich, dass Dr. Lunde bei 21 Fischessern eine mittlere Jodausscheidung im Harn von 75 Mill.-Gramm in 24 Stunden, bei den 31 Männern, die keinen Fisch verzehrt hatten, durchschnittlich 43 Mill.-Gramm in 24 Stunden gefunden hatte.

Die normale Jodausscheidung in strumafreien Gegenden beträgt nach v. Fellenberg 60 bis 150 Mill.-Gramm in 24 Stunden.

Rücksichtlich der Fischernährung muss noch betont werden, dass Kinder den eingeführten Fisch im allgemeinen nicht mögen, dass sie, nach Aussage der Eltern, wenn sie Fisch zu Mittag bekommen, den Appetit für das Abendbrot aufheben».

Von sämtlichen Schulkindern in Sandsvaer, im ganzen 931, die von Dr. Eriksen, Dr. Thorrud und mir untersucht wurden, hatten 422, d. h. 45% Kropf. Die Häufigkeit schwankte in den einzelnen Schulen von 30% bis 60%. Nachdem die Kinder 55 Wochen lang je mit 0,001 gr. Jodkalium wöchentlich behandelt worden waren, konnte die Nachuntersuchung bei 839 von ihnen erfolgen. Es ergab sich hierbei, dass 695 (83%) frei von Struma waren, und 115 (13,5%) nur Spur davon (Kategorie I der Schweizerischen Kropfkommission) zeigten. Bei 29 oder 3,5% konnte noch Struma von der II. Kategorie, aber bei keinem der Kinder nunmehr Struma von der III. Kategorie nachgewiesen werden.

Um eine Uebersicht über das Auftreten des Morbus Basedowii in dieser Kropfgegend zu erlangen, zog ich zunächst bei den Bezirksärzten Erkundigungen ein.

Im Ganzen war ihnen nur ein Fall bekannt.

Ich untersuchte hierauf die Eltern und die erwachsenen Geschwister der mit Kropf behafteten Kinder, im ganzen 484 erwachsene Personen; von diesen hatten 163 (34%) und zwar fast ausschliesslich die Weiber Struma, und von diesen zeigten wiederum 2 Personen Basedowerscheinungen.

Es wurde zudem mitgeteilt, dass eine Grossmutter mütterlicherseits und einer der Väter an einem, angeblich mit Struma in Verbindung stehenden Herzleiden gestorben seien, und dass drei fernere Angehörige der Eltern wegen Basedow operiert worden wären. (Bei einem Säugling wurde angeborenes Myxödem nachgewiesen.)

Das Ergebnis der Untersuchungen lässt sich dahin zusammenfassen, dass der Kropf in gewissen Gegenden des Binnenlandes im südlichen und östlichen Norwegen endemisch auftritt. In den von mir untersuchten Gegenden ist der Jodgehalt des Trinkwassers und der Nahrungsmittel, beurteilt nach der Jodausscheidung im Harn derer, die keinen Meeresfisch genossen haben, gering.

Ebenso wie die Forscher, die zuerst Struma bei uns untersuchten, habe auch ich nur wenige Fälle von Thyreotoxikose in der betreffenden Kropfgegend nachweisen können. Die Thyreotoxikosen treten also in Norwegen wie anderswo in den verschiedenen Kropfgegenden verschieden häufig auf. Die prophylaktische Jodbehandlung in den Schulen ist mit Erfolg angewendet worden. Eltern wie Kinder, Lehrer wie Lehrerinnen haben ihr das grösste Interesse entgegengebracht, so dass sie weiter fortgesetzt und auch in die Nachbarbezirke verbreitet wird. Für eine weitere prophylaktische Jodbehandlung der Erwachsenen wäre eine fortgesetzte

Arbeit für ausgedehnten Meeresfischverbrauch in unsern Kropfgegenden von grosser Bedeutung, weil es sich ja gezeigt hat, dass die Fischesser durchschnittlich 75 Mill.-Gramm Jod in 24 Stunden durch den Harn ausscheiden.

Ueber die Jodausscheidung durch den Harn und über Kropfprophylaxe mit Meerfischen.

Von *Gulbrand Lunde*, Oslo.

Durch die umfangreichen Arbeiten, die besonders Th. von Fellenberg in der Schweiz und J. F. McClendon in U.S.A. und auch einige weitere Forscher unternommen haben, ist eindeutig gezeigt worden, dass die Kropfendemien besonders in den Gegenden auftreten, wo die von den Organismen verwertbaren Jodmengen gering sind.

Das für die Organismen verfügbare Jod befindet sich in der Biosphäre in einem regen Kreislauf, und es ist eben die Konzentration des Jods in der Biosphäre, die in den Kropfgebieten eine geringe ist. Es können aber sehr wohl im gleichen Gebiet grosse Jodmengen in den Gesteinen gebunden vorliegen, aber in einer derartigen Form oder Bindung, dass sie beim Uebergang in die Biosphäre von den Organismen nicht verwertet werden können.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Johan Nicolaysen habe ich untersucht, wie gross die Jodmengen sind, die von den Bewohnern eines norwegischen Kropfgebietes durch den Harn täglich ausgeschieden werden. Es wurde die Jodausscheidung durch den Harn deshalb untersucht, weil man dadurch leichter ein Bild über den Jodstoffwechsel gewinnt als durch die mühsame Untersuchung aller Nahrungsmittel.

Th. von Fellenberg hat bereits eine Reihe von Arbeiten über die Jodausscheidung durch den Harn veröffentlicht, worauf später bei der Besprechung meiner Ergebnisse näher eingegangen wird.

Von Fellenberg hat gezeigt, dass diejenige Jodmenge, die durch den Harn ausgeschieden wird, annähernd immer den gleichen Prozentsatz von der gesamten ausgeschiedenen Jodmenge beträgt. Es sind deshalb die gefundenen Werte für die Jodausscheidung stets direkt vergleichbar. Ferner hat er gezeigt, dass die stündlich

ausgeschiedene Jodmenge bei Jodgleichgewicht annähernd konstant ist. Man kann also aus der innerhalb eines definierten Zeitraumes ausgeschiedenen Jodmenge auf die Jodmenge in 24 Stunden zurückschliessen.

Die Bestimmung des Jods erfolgte nach der Methode v. Fellenbergs.

Die Versuchspersonen wohnen alle im Kropfgebiete Sandsvær südöstlich von Kongsberg mit einer nach schweizerischen Verhältnissen leichten Endemie.

Die Versuchspersonen waren alle gesunde, erwachsene Männer ohne Kropf. Sie wurden von Herrn Professor Nicolaysen mit Hilfe des Ortsarztes bezeichnet, wobei besonders Wert darauf gelegt wurde, dass die Personen sich so verpflegten, wie in der Gegend allgemein üblich.

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse unserer Versuche wieder. Neben dem Namen der Ortschaft ist stets auch der Kropfprozent bei Schulkindern nach den Zählungen von Nicolaysen angeführt.

Meheia, 53,6 %

Nr.	γ Jod in 24 St.	Meerfische in der Nahrung
1	42	
2	57	
3	62	
4	25	
5	10	
Mittel	39	

Ljöterud, 54 %.

Nr.	γ Jod in 24 St.	Meerfische in der Nahrung
6	41	
7	19	+
8	22	
9	28	
10	36	
Mittel	29	

Vittingfoss, 55 %.

Nr.	γ Jod in 24 St.	Meerfische in der Nahrung
21	38	+ + +
22	55	| |
23	50	
24	105	| | |
25	(212)	KJ.
26	14	|
27	67	| | |
28	(118)	| | | |
29	39	|
30	20	|
Mittel	48	

Saggrenda, 43 %.

Nr.	γ Jod in 24 St.	Meerfische in der Nahrung
31	83	+ +
32	11	
33	(214)	+, KJ.
34	59	+
35	101	+
Mittel	64	

Hedenstad, 38,6 %.

Nr.	γ Jod in 24 Std.	Meerfische in der Nahrung
36	128	++
37	36	+
38	6	
39	52	+
Mittel	56	

Verp, 36 %.

Nr	γ Jod in 24 Std.	Meerfische in der Nahrung
41	101	?
42	108	++
43	35	+
44	140	++
45	50	
Mittel	87	

Hostvedt, 59,7 %.

Nr.	γ Jod in 24 Std.	Meerfische in der Nahrung
46	37	
47	69	+
48	23	
49	31	
Mittel	40	

Ruud, 30 %.

Nr.	γ Jod in 24 Std.	Meerfische in der Nahrung
51	79	?
52	56	
53	49	+
54	73	+
55	49	
Mittel	61	

Komnes, 39,7 %.

Nr.	γ Jod in 24 Std.	Meerfische in der Nahrung
56	86	+
57	43	++
58	27	
59	13	
60	73	++
Mittel	48	

Eftelöt, 36,6 %.

Nr.	γ Jod in 24 Std.	Meerfische in der Nahrung
61	137	Keine Angaben
62	40	
63	41	
64	88	
65	20	
Mittel	65	

Man sieht sofort, dass die Menge des ausgeschiedenen Jods innerhalb weiter Grenzen variiert, wobei einige besonders hohe Werte sich bemerkbar machen. Es zeigte sich nun, wie Nicolaysen feststellte, dass dieses typische Inlandgebiet seit einiger Zeit mit Meerfischen versehen wurde, und dass diejenigen Personen, die besonders hohe Werte aufwiesen, fast durchwegs auch besonders viel Fisch verzehrten. Es ist dabei zu bemerken, dass in den meisten Fällen darauf geachtet wurde, dass die Person am Tag bevor die Harnprobe genommen wurde, keine Fische gegessen hatte. Es handelt sich also nicht um einmalige, zufällige Erhöhungen der ausgeschiedenen Jodmengen, sondern um einen durch die reichliche Fischernährung erhöhten Jodstoffwechsel überhaupt. So finden wir für die Ortschaften Meheia, Ljöterud und Hostvedt die geringsten Durchschnittswerte, da hier nur ausnahmsweise oder überhaupt nicht Fisch gegessen wird ($^{+}$ bedeutet einmal wöchentlich Fisch, $^{++}$ und $^{+++}$ zwei- bzw. dreimal wöchentlich). Zwei Personen hatten, wie sich nachträglich herausstellte, auch Kaliumjodid genommen; sie sind bei der Berechnung des Durchschnitts fortgelassen. Auch Nr. 28 wurde nicht mitgerechnet, da diese Person viel mehr Fisch gegessen hatte, als in dieser Gegend üblich, und dieser Wert deshalb kein wahres Bild mehr von der mittleren Jodausscheidung darstellen würde.

Beim Vergleich der Werte für die Jodausscheidung mit den Kropfzahlen bei Schulkindern, wie es in der folgenden Tabelle zusammengestellt ist, muss noch beachtet werden, dass die Jodausscheidung sich auf Männer bezieht, und dass die Zahlen für die Kinder nicht nur wegen ihrem geringeren Quantum an Nahrungsmitteln niedriger sein würden, sondern auch weil die Kinder meistens sehr ungern Fische essen.

Ortschaft	Kropf in %	Jod in 24 Std.
Hostvedt	59,7 %	40
Vittingfoss	55 %	48
Ljöterud	54 %	29
Meheia	53,6 %	39
Saggrenda	43 %	64
Komnes	39,7 %	48
Berg	38,6 %	56
Eftelot	36,6 %	65
Verp	36 %	87
Ruud	30 %	61
Vik i Sogn	0 %	173

Die Tabelle zeigt, dass die Zahlen für die Jodausscheidung, obwohl nicht ganz regelmässig, mit fallenden Kropfprozenten steigen. Als Vergleich habe ich die Zahl auch für den kropffreien Ort Vik i Sogn angeführt, eine Zahl, die v. Fellenberg ermittelt hat, nach Untersuchung von Harnproben, die Dr. J. C. Holst auf meine Veranlassung ihm letztes Jahr geschickt hatte.

Es sei erwähnt, dass man in Vik i Sogn durchaus nicht besonders viel Fische isst, sicherlich nicht mehr als in Vittingfoss, woraus wir schliessen müssen, dass der regere Jodstoffwechsel hier durch den erhöhten Jodgehalt der Nahrungsmittel und der Umwelt überhaupt bedingt ist.

Die Versuchspersonen aus Vik i Sogn waren auch Bauern, die nicht direkt am Fjord wohnten.

Zum Vergleich mit den Zahlen der letzten Tabelle seien die Zahlen, die v. Fellenberg für die Schweiz und bei der ligurischen Küste fand, ebenfalls hier angegeben:

Ortschaft:	Kropf in %	Millionstel Gramm Jod in 24 Stunden
Effingen	1	70
Kaisten	61,6	17
Hunzenschwil	56,2	18
Forte dei Marmi	0	112

Beim Vergleich der Zahlen nach v. Fellenberg mit den Zahlen für Norwegen, ist zu beachten, dass die Kropfprozente für die drei Schweizer-Dörfer sich auf die ganze Bevölkerung beziehen, während für die norwegischen Ortschaften die Schulkröpfe gemeint sind.

Ferner beziehen sich die Jodausscheidungszahlen für Kaisten und Hunzenschwil auf Kropfträger, während die Zahlen für Norwegen sich auf gesunde Normalpersonen beziehen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass v. Fellenberg's Befund, dass die Jodausscheidung durch den Harn bei Bewohnern der Kropfgebiete geringer ist als in den Nichtkropfgebieten, auch für die norwegischen Verhältnisse durchaus bestätigt worden ist.

* * *

Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Meerfische meistens sehr jodreich sind. Ich denke hier besonders an die Arbeiten von P. Bourcet. Weniger bekannt dürften die Arbeiten der beiden

Amerikaner Tressler und Wells sein, die eine Reihe von Meerfischen auf ihren Jodgehalt untersuchten. Sie finden nicht ganz so hohe Zahlen wie Bourcet, aber doch von derselben Grössenordnung. Jarvis, Clough und Clark untersuchten den Jodgehalt von verschiedenen Lachs-Arten des stillen Ozeans. Auch Th. v. Fellenberg hat bei seinen ausgedehnten Untersuchungen von Lebensmitteln einige Fischsorten mitgenommen.

Obwohl die von den verschiedenen Autoren gefundenen Werte unter einander stark variieren, so sind doch alle Zahlen nicht nur viel grösser als für andere Lebensmittel, sondern sogar von einer anderen Grössenordnung. Man findet von einigen Zehntel-Milligramm bis zu 2—3 mg Jod im kg Fisch.

Es ist dann sehr wohl verständlich, dass wir den Jodstoffwechsel beim Genuss von Meerfischen erheblich erhöht finden.

Der Zusammenhalt unserer Ergebnisse aus dem Kropfgebiete Sandsvaer und des erhöhten Stoffwechsels durch die Fischnahrung mit den grossen Jodmengen der Meerfische, zeigt uns eigentlich den jedenfalls für norwegische Verhältnisse einfachsten und natürlichsten Weg der Prophylaxe.

Man arbeitet für einen erhöhten Fischverbrauch in den Kropfgebieten und erleichtert die Fischzufuhr zu den Inlandgebieten.

Von besonderem Interesse schien es mir zu untersuchen, ob die konservierten oder anderswie behandelten Fisch-Produkte noch ihren vollen Jodgehalt aufweisen. Solche Untersuchungen sind jetzt durch die bereitwillige Unterstützung des norwegischen Fischereidirektors ermöglicht worden.

Es gelang uns festzustellen, dass die norwegischen Klippfische und Stockfische ganz besonders jodreich sind. Einige vorläufige Untersuchungen über Stockfische hat Th. v. Fellenberg unternommen. Sie sind in der Monographie von H. Eggenberger, Kropf und Kretinismus, im Handbuch der inneren Sekretion bereits erwähnt worden.

In der folgenden Tabelle seien einige meiner Versuchsergebnisse kurz angeführt:

Fischsorte	mg Jod im kg	
	feucht	trocken
Klippfisch	1,2— 2,1	2,0— 3,6
Stockfisch, Dorsch	7,0—10,8	8,6—13,2
„ Köhler	2,4— 4,1	2,9— 4,9
„ Schellfisch	12,4—19,3	15,5—24,2

Die gefundenen Zahlen sind noch viel grösser als die früherer Autoren, sie stehen aber mit denjenigen, die v. Fellenberg veröffentlicht hat, in guter Uebereinstimmung.

Da diese Fische aber vor dem Genuss noch ausgewässert werden, so war es von Wichtigkeit zu untersuchen, welche Jodmengen beim Auswässern verloren gehen, und vor allem wie gross die Jodmengen sind, die im ausgewässerten Fisch noch zurückbleiben.

Die Fische wurden 48 Stunden mit kaltem Wasser ausgelaugt. Die folgende Tabelle enthält die Versuchsergebnisse:

Fischsorte	γ Jod im kg					
	mit kaltem Wasser ausgelaugt	im Rückstand		im Rückstand in % des Gesamtjods	Gesamtinhalt	
		feucht	trocken		feucht	trocken
Klippfisch:						
aus Lofoten	840	370	600	31 %	1210	1960
„ Sunnmöre	1480	600	1040	29 %	2080	3600
Stockfisch: „Dorsch“	9640	1160	1420	11 %	10800	13180
„ „Köhler“	1810	610	730	25 %	2420	2900

Es liegt noch kein genügend grosses Versuchsmaterial vor, um allgemeinere Schlüsse zu ziehen. Die im Rückstand verbleibende Jodmenge scheint aber konstanter zu sein, als die Gesamtjodmenge. Es scheint mit anderen Worten als ob die im Rückstand verbleibende Jodmenge prozentual aber nicht absolut geringer wird, wenn der Gesamtjodgehalt sehr gross war.

Ferner ist die im ausgewässerten Fisch zurückgebliebene Jodmenge stets sehr gross, und unbedingt ausreichend, um in einer Kropfgegend mit sehr jodarmen Nahrungsmitteln dem Jodmangel kräftig engegenzuwirken.

Die folgende Tabelle zeigt die Versuchsergebnisse für Fischkonserven:

Jodgehalt von norwegischen Fischkonserven	γ Jod im kg	
	feucht	trocken
„Brisling“ (norwegische Sardinen) in Oel . . .	210	450
„ . . .	190	430
„ . . .	160	360
„ mit Tomaten .	310	940
„ „ .	280	850
„Kippers“ (Hering)	510	1430
„	330	930
„Kipper-Snacks“ (ohne Haut und Gräte) . . .	220	620
„Fiskeboller“ Fischklöse . . . . . 1 kg	1060	6600
„ Fischkraft . . . . . 1 „	420	
„ Fischklöse . . . . . 1 „	670	
„ Fischkraft	150	
„ Gesamtinhalt	820	7740

Auch hier sind grosse Jodgehalte festgestellt worden.

Es sind diese Ergebnisse besonders deshalb von grosser Bedeutung, weil wir jetzt wissen, dass nicht nur die frischen Fische, sondern auch die konservierten, die ja viel leichter in die Inlandgebiete verschickt werden können, mit Vorteil in der Kropfprophylaxe verwendet werden können.

Zum Schluss sei noch auf die Tatsache hingewiesen, die Th. v. Fellenberg feststellen konnte, dass nämlich das in Fischen und besonders in Fischfetten vorhandene Jod vom Organismus besser zurückgehalten wird und deshalb eher zur Anlegung einer Jodreserve geeignet ist, als das ionogen gebundene Jod.

Ueber die grossen Jodmengen, die zum Beispiel am Meeresstrand von der Bevölkerung ohne irgend welche Schädigungen vertragen werden, spricht sich auch F. de Quervain in seinem Referat über die Basedow-Enquête der Schweizerischen Kropfkommission aus:

»Es stellt sich deshalb die Frage, ob nicht vielleicht die Form des Jodes eine Rolle spielt. In unserer Nahrung wird uns das Jod zum weitaus grösseren Teil in organischer Bindung vermittelt, während wir es im Jodkochsalz in aktiver, ionisierter Form erhalten. Der Gedanke liegt deshalb nahe, dass diese aktivere Form zwar in Bezug auf die Kropfprophylaxe mehr leistet, aber auch trotz der an sich physiologischen Menge in einer durch vorbestehenden Kropf in dieser Hinsicht empfindlich gemachten Bevölkerung zu toxischen Wirkungen gelangen kann .

Prophylaxe des Kropfes in Bayern.

Von Prof. Dr. *A. Dieudonné* (München).

Der Kropf ist im bayrischen Allgäu stark verbreitet; deshalb wurde im Jahre 1924 nach einem Vortrag von Herrn Dr. Eggenberger auf Grund einer sachverständigen Beratung das Vollsalz versuchsweise eingeführt. Der Verbrauch ist in verschiedenen Bezirksämtern verschieden, am stärksten im Bezirksamt Kempten, 88%, wo es auch an das Milchvieh verfüttert wird.

Die Zeit welche nach Einführung des Vollsalzes verstrichen ist, ist natürlich noch viel zu kurz, um ein ganz bestimmtes Urteil abgeben zu können. Alle bisher gesammelten Erfahrungen sprechen aber dafür, dass mit der Zeit mit günstigen Erfolgen zu rech-

nen ist, und dass insbesondere die jüngeren Generationen mehr und mehr vom Kropf und seinen Folgen befreit bleiben werden. Ein Facharzt für Kinderheilkunde in Lindau teilt mit, dass die früher so häufig beobachteten Kröpfe von Säuglingen und Kleinkindern mit Einführung des Vollsalzes nicht mehr wahrgenommen werden.

Gesundheitsschädigungen durch Volsalz wurden nirgends beobachtet.

Das Wichtigste ist bei dieser Kropfprophylaxe, dass die Mutter das Jod mit dem Vollsalz aufnimmt, und so das Jod dem Kind schon im Mutterleib und später mit der Milch übermittelt.

Das Vollsalz wird in der staatlichen Saline Reichenhall nach dem Muster des Schweizer Vollsalzes 0,5 gr KJ auf 100 kg Kochsalz hergestellt.

Die eingehendsten dienstlichen Berichte stammen von den Bezirksärzten in Sonthofen und in Kempten. Die schulärztlichen Untersuchungen haben ergeben, dass die Schilddrüsenvergrösserungen bei den Kindern wesentlich seltener vorhanden sind, als in früheren Jahren.

In der Volksschule von Immenstadt wurde im Jahre 1927 Kropfmessungen nach der Hunziker'schen Methode vorgenommen. Der Vergleich dieser Messungen mit denen vom 9. September 1924 (gleich nach Einführung des Vollsalzes) ergibt, dass die durchschnittliche Schilddrüsenoberfläche des diesjährigen ersten Kurses etwa um ein Drittel, die des diesjährigen vierten Kurses etwa um ein Viertel kleiner ist, als bei den entsprechenden Kursen im September 1924. Bei Kindern mit nicht messbaren Schilddrüsen wurde eine Oberfläche von 8 cm^2 eingesetzt.

	Tag der Messung	durchschnittl. Oberfläche in qcm.	Knaben allein	Mädchen allein
1. Kurs: Schuljahr 1924/25 (54 Schüler)	9. 9. 24	17.80	16.99	18.69
1. Kurs: Schuljahr 1927/28 (100 Schüler)	27. u. 28. 6. 27	11.52	10.36	12.43
4. Kurs: Schuljahr 1924/25 (42 Schüler)	9. 9. 24	20,55	17.86	23.50
4. Kurs: Schuljahr 1927/28 (35 Schüler)	12. 7. 27	15.73	12.65	18.09

Der 4. Kurs des Schuljahres 1927/28 war der 1. Kurs des Schuljahres 1924/25. Vergleicht man die Ergebnisse der Messungen bei diesen Kindern vom 9. September 1924 mit den Messungsergebnissen vom 9. Februar 1926 und vom 12. Juli 1927, so zeigt sich,

dass die durchschnittliche Schilddrüsenoberfläche in der Zeit vom September 1924 bis Februar 1926 genau 1½ Jahre — abgenommen, in der Zeit vom Februar 1926 bis 12. Juli 1927 aber wieder zugenommen und nahezu die frühere Zahl wieder erreicht hat. Allerdings ist die Schülerzahl von 54 im Jahre 1924 auf 48 im Jahre 1926 und 35 im Jahre 1927 zurückgegangen, teils durch Wegzug, teils durch Eintritt in Mittelschulen, und es erscheint nicht ausgeschlossen, dass das letzte Messungsergebnis günstiger gewesen wäre, wenn noch alle Schüler hätten erfasst werden können. Stammen doch die ausgetretenen Kinder aus der besser situierten und intelligenteren Bevölkerungsschicht, von der angenommen werden darf, dass sie der Kropfbekämpfung und der Verwendung des Vollsalzes mehr Verständnis entgegenbringt, wie der Arbeiterstand.

Kurs des Schuljahres 1927/8	durchschnittl Schilddrüsenoberfläche in qcm.	Knaben allein	Mädchen allein
Messung am 9. 9. 24	17.87	16.99	18.69
Messung am 9. 2. 26	12.76	11.08	14.32
Messung am 12. 7. 27	15.73	12.65	18.09

In der Schule Sonthofen wurde folgendes festgestellt:

1. Kurs: Schuljahr 1924/25, am 3. 7. 1924 (Eggenberger) 26,9 cm²
3. Kurs: Schuljahr 1926/27, am 13. 7. 1926 (Eggenberger) 14,9 cm²
4. Kurs: Schuljahr 1927/28, am 18. 9. 1927 (Minderlein) 14,09 cm²

1. Kurs: Schuljahr 1926/27, am 13. 7. 1926 (Eggenberger) 11,7 cm²
2. Kurs: Schuljahr 1927/28, am 18. 7. 1927 (Minderlein) 13,02 cm²
1. Kurs: Schuljahr 1927/28, am 19. 7. 1927 (Minderlein) 11,72 cm²
4. Kurs: Schuljahr 1924/25, am 13. 7. 1924 (Eggenberger) 32,6 cm²
4. Kurs: Schuljahr 1927/28, am 18. 7. 1927 (Minderlein) 14,09 cm²

In Kempten ergab sich folgendes:

6jährige Mädchen (33), gemessen Juli 1924, vor dem Vollsalz: Schilddrüsenfläche 22,8 cm²;

dieselben (25), gemessen Juli 1926, nach 2 Jahren Vollsalz: Schilddrüsenfläche 9,4 cm²;

dieselben (25), gemessen Juli 1927, nach 3 Jahren Vollsalz: Schilddrüsenfläche 7,9 cm².

im Jahre 1924 waren sämtliche Schilddrüsen gut messbar;
im Jahre 1926 waren 2 Schilddrüsen nicht mehr messbar;
im Jahre 1927 waren 10 Schilddrüsen nicht mehr messbar.

6jährige Knaben (29), gemessen 1924, vor dem Vollsalz: Schilddrüsenfläche 23,8 cm²;

dieselben (25), gemessen 1926, nach 2 Jahren Vollsalz: Schilddrüsenfläche 11,3 cm^2;
dieselben (25), gemessen 1927, nach 3 Jahren Vollsalz: Schilddrüsenfläche 10,5 cm^2.

Im Jahre 1924 waren sämtliche Schilddrüsen gut messbar.

Im Jahre 1926 waren 2 Schilddrüsen nicht mehr messbar.

Im Jahre 1927 waren 5 Schilddrüsen nicht mehr messbar; es waren ebenfalls Schilddrüsen mit einer Fläche von 6—10 cm^2 im Jahre 1926. Die im Jahre 1927 gemessenen 6jährigen Mädchen (3 Jahre Vollsalz) hatten eine durchschnittliche Schilddrüsenfläche von 5 cm^2, die Knaben von 6 cm^2, während die im Jahre 1924 (vor dem Vollsalz) gemessenen 6jährigen Mädchen und Knaben 22,8 bezw. 23,8 cm^2 Schilddrüsenfläche aufwiesen.

Bei den 13jährigen Mädchen und Knaben ergaben sich 1927 (3 Jahre Vollsalz) 12 bezw. 12,1 cm^2, während im Jahre 1924 (vor dem Vollsalz) die 13jährigen Mädchen und Knaben 28,7 bezw. 27 cm^2 aufwiesen.

Gegenüber den Messungen im Jahre 1924 der damals 6jährigen Mädchen und Knaben ergaben die Messungen der gleichen im Jahre 1927 9jährigen Kinder bei den Mädchen eine Flächenabnahme von 65,4% (Vorjahr 58,7%), bei den Knaben 55,9% (Vorjahr 52,5%).

Dr. Sepp in Ditmannsried berichtete hinsichtlich der Prozentzahl der Kassenmitglieder, die mit Kropf belastet waren:

In den 7 Vierteljahren vom I. 1923 bis III. 1924, also in der vollsalzfreien Zeit, waren 1798 Kranke in Behandlung, darunter 320 Kropfkranke, in den 7 Vierteljahren vom IV. 1924 bis II. 1926, also in der Vollsalzzeit, 1743 Kranke, darunter 87 Kropfkranke.

Versuche in der Forschungsanstalt für Milchwirtschaft in Weihenstephan bei der Verfütterung von Vollsalz an Milchvieh ergaben eine günstige Beeinflussung der Milchabsonderung. Ein Teil des im Vollsalz enthaltenen Jodsalzes geht in die Milch über, und man erhält so eine an Jod reichere Milch, die gleichfalls für die Bekämpfung des Kropfes bei Jugendlichen von Bedeutung sein kann.

Von den Amtsärzten wurden belehrende Vorträge gehalten. Ferner wurde ein Merkblatt: «Kropf, Kretinismus und Vollsalz» verteilt, ferner in landwirtschaftlichen Kreisen der Aufsatz von Dr. Kieferle (Weihenstephan) «Warum soll der Allgäuer Landwirt jodiertes Kochsalz, sog. Vollsalz, an sein Milchvieh verfüttern?»

Diskussionsvotum zur Kropfprophylaxe.

Von Dr. *H. Eggenberger* (Herisau).

Dr. Eggenberger (Herisau) verdankt den Herren Wagner v. Jauregg (Wien), Dieudonné und v. Romberg (München), Muggia und Ambrosi (Italien) ihre erfolgreichen Bemühungen um die Einführung des Vollsalzes in Oesterreich, Bayern und Oberitalien und hofft, dass andere Kropfländer ihrem Beispiel ebenfalls bald folgen werden. — Die Resultate der 5jährigen Vollsalzprophylaxe im Kanton Appenzell sind höchst erfreulich:

1. Abnahme der Kropfoperationen um 75% seit 1923.
2. Gänzliches Verschwinden des angeborenen Kropfes.
3. Geringere Zahl von Frühgeburten und Todesfällen infolge thyreogener Lebensschwäche.
4. Zunahme des mittl. kindlichen Geburtsgewichtes um 100 gr.
5. Verschwinden des Schulkropfes in den untersten Klassen.
6. Langsames Zurückgehen vieler Erwachsenenstrumen.
7. Jodismusfälle durch Vollsalz sind nicht nachgewiesen.

Diese Resultate werden ausführlich dargestellt und belegt in dem eben erscheinenden III. Band des Handbuches der innern Sekretion von M. Hirsch. Ebenso findet sich darin die der Prophylaxe zu Grunde liegende, durch die mikrochemischen Untersuchungen von v. Fellenberg, Mac Clendon, Hercus u. a. gesicherte Auffassung der Jodmangelaetiologie des Kropfes. Diese Aetiologie kann aber logischerweise erst angenommen werden, wenn das Jod als integrierender Bestandteil des Schilddrüsenhormones, als körpereigenes Element, also auch als Nahrungsstoff anerkannt ist. Diese Anerkennung dürfte nicht mehr lange auf sich warten lassen, nachdem die chemische Konstitution des Hormon-Kernes sichergestellt und neulich sogar die synthetische Darstellung des Thyroxins gelungen ist. Der Kern des Schilddrüsenhormones besteht zu 66 Gew.-Prozent aus Jod. Dass es grosse Gebiete gibt, in denen die exogene Jodaufnahme zum Thyroxinaufbau nur sehr knapp genügt, ist nachgewiesen. Dass dabei die Schilddrüsen kompensatorisch hypertrophieren müssen, ist nach den Ausführungen von Marine und Aschoff einleuchtend.

Demonstration der ausserordentlich einfachen Salzjodierung.

Ernährung und Schilddrüsenfunktion.

Von J. Abelin, Bern.

Zu den Grundbegriffen eines inneren Sekrets gehört die Vorstellung, dass es sich um einen Stoff handelt, der an einem bestimmten Orte gebildet wird und an einem andern, nahe- oder ferngelegenen Orte zur Wirkung gelangt. Damit ist zugleich gesagt, dass der ganze Wirkungsmechanismus ein zweiteiliger ist und dass eine innersekretorische Störung sowohl auf einer abnormen Funktion des hormonproduzierenden Organs, als auch auf einer veränderten Reaktionsfähigkeit des peripheren Wirkungsortes beruhen kann. Auch eine kombinierte Störung beider Vorgänge ist natürlich möglich. Die Lehre von der inneren Sekretion beschäftigte sich zuerst hauptsächlich mit dem einen der beiden Faktoren, mit der Tätigkeit der innersekretorischen Drüsen und man suchte die Abweichung vom normalen Ablauf auf eine Hyper- oder Hyposekretion zurückzuführen. Dazu kam später der Begriff der Dysfunktion, d. h. einer Störung nicht auf quantitativem, sondern auf qualitativem Gebiete. Man begann aber dann mehr und mehr auch den Zustand des peripheren Wirkungsortes zu berücksichtigen, und das bereits vorliegende, allerdings noch nicht sehr zahlreiche Material erlaubt die Vermutung auszusprechen, dass hier entscheidende Momente der innersekretorischen Wirkung vorliegen. Die Zahl der Faktoren, welche die periphere Wirkung eines innersekretorischen Produktes verändern können, ist überaus gross, und es ist Aufgabe der gegenwärtigen Forschung, die Hauptmomente klarzulegen. Es gibt nun eine physiologische, nicht zu umgehende Bedingung, welche in jedem Augenblick in die Wirkung der inneren Sekrete eingreift, nämlich die Art der Ernährung. Gerade die Schilddrüse stellt ein Organ dar, bei welchem die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Funktion am allerersten erkannt wurden. Sicher hat dazu die Verbreitung des Kropfes viel beigetragen. Es liegen auch ältere Erfahrungen vor, wonach man die Tiere nach der Thyreoidektomie nicht mit viel Eiweiss und ganz besonders nicht mit Fleisch ernähren darf. Ferner hat die Empirie gezeigt, dass bei hyperthyreotischen Zuständen die Eiweiss-Fleischnahrung schädlich wirkt und dass man

mit einer lakto-vegetabilischen Kost besser auskommt. Durch verschiedene Fütterungsarten soll es ferner gelingen, histologische Schilddrüsenveränderungen entweder vom Kropf-, oder vom Basedowtypus zu erzeugen (Mellanby, Mc. Carrison). Für das Studium des ganzen Problems ist es auch sehr wertvoll, Ernährungsversuche an künstlich hyperthyreoidisierten Tieren durchzuführen. Der sehr variable und kaum kontrollierbare Faktor der Eigenfunktion der Thyreoidea wird dabei zum grossen Teil ausgeschaltet, und man erhält recht eindrucksvolle Vorstellungen darüber, wie durch diesen oder jenen Ernährungsfaktor die Auswirkung des im Ueberfluss vorhandenen Hormons bald verstärkt, bald abgeschwächt wird.

Es ist mir vor 4 Jahren aufgefallen, dass man durch reichliche Fettbeigabe zur üblichen Nahrung die Stoffwechselwirkung der Schilddrüsensubstanzen abschwächen kann. In Verfolgung dieser Beobachtung ergab sich dann, dass Fettdarreichung auch den Glykogenstoffwechsel der Leber vor der schädlichen Thyreoideawirkung schützt (Biochemische Zeitschr. Bd. 149, S. 109, 1924, Bd. 174, S. 232, 1926). Zugleich konnte festgestellt werden, dass durch Zufuhr von anorganischem Phosphat der Effekt der Thyreoideamedikation recht erheblich verstärkt wird. Im Laufe der weiteren Untersuchungen zeigte es sich, dass es eine ziemlich grosse Reihe von Einzelsubstanzen gibt, deren Gegenwart in der Nahrung die Schilddrüsenwirkung in dem einen oder anderen Sinne beeinflusst. Doch würde es zu viel Raum beanspruchen, wollte man all diese experimentellen Ergebnisse hier anführen. Es sollen nur einige Stoffe mit besonders charakteristischer Wirkung herausgegriffen werden.

1. Hier muss in allererster Linie an die Wirkung der Calciumsalze gedacht werden. Der oft beschriebene Antagonismus zwischen dem Phosphat-Anion und dem Ca.-Kation kommt auch bei den Schilddrüsensubstanzen sehr deutlich zur Geltung. Ruft nun Phosphatzufuhr eine Verstärkung, so ergibt umgekehrt die Ca.-Darreichung eine Abschwächung der Thyreoideawirkung. Dabei ist zu betonen, dass der antagonistische Ca.-Effekt intensiver ist als die synergistische Wirkung des Phosphatzusatzes. Ca.-Zulagen zur üblichen Nahrung ermöglichen den Tieren (Ratten) recht erhebliche Schilddrüsenmengen zu ertragen, ohne dass es zu übermässigen Stoffwechselsteigerungen kommt. Gleichzeitig sind auch die übrigen Symptome der Hyperthyreoidisation, wie nervöse Uebererregbarkeit, starkes Schwitzen, Atmungsstörungen bedeutend schwächer ausgesprochen, als bei Zufuhr von Thyreoidea allein.

Manchmal unterscheidet sich das Verhalten solcher mit Ca. und Schilddrüse oder mit Ca. und Thyroxin behandelter Tiere kaum von dem der Normaltiere. Der mildernde Einfluss der Ca-Salze auf die Stoffwechselwirkung der Thyreoideasubstanzen geht aus folgender Gegenüberstellung hervor.

a. %-Steigerung des Grundumsatzes nach Zufuhr von getrockneter Schilddrüsensubstanz und Ca.-Salzen.

b. %-Steigerung des Grundumsatzes nach Zufuhr der gleichen Mengen getrockneter Schilddrüsensubstanz (ohne Ca.-Zus.)

Die nicht seltenen günstigen Wirkungen der Ca.-Salze beim Basedow, sowie die Erfahrungen des Tierexperimentes machen es sehr wahrscheinlich, dass nicht nur zwischen Parathyreoidea und dem Ca. Stoffwechsel, sondern auch zwischen der Thyreoidea und dem Ca. Haushalt überaus nahe Beziehungen bestehen. Es ist zu vermuten, dass auch die allgemeine beruhigende Wirkung der Ca.-Salze wenigstens zum Teil via Schilddrüse erfolgt.

2. Ein anderer Stoff, der ebenfalls hemmend in den Stoffwechselmechanismus der Hyperthyreoidisation eingreift, gehört nicht dem Gebiete der anorganischen, sondern der organischen Nahrungsstoffe. Es handelt sich um das C a s e i n. Werden Ratten mit frisch bereitetem und gut gereinigtem Casein, etwas Brot und Milch gefüttert, so erweisen sie sich ziemlich resistent gegen die Schilddrüsenwirkung, sie magern zwar zuerst ab, erreichen aber bald ein Körpergewicht, welches trotz Schilddrüsenzufuhr ziemlich konstant bleibt. Die Stoffwechselerhöhung ist dabei bedeutend gemildert und parallel dazu sind die nervösen Symptome nicht so stark ausgesprochen, als bei gewöhnlich ernährten Tieren, welche die gleichen Schilddrüsenmengen erhielten. Diese Caseinwirkung

tritt ziemlich regelmässig auf, ich habe bis jetzt nur vereinzelte und bloss partielle Ausnahmen davon gesehen. Die Gegenwirkung des Caseins ist besonders ausgesprochen in den Anfangsstadien der Schilddrüsenbehandlung. Zu erwähnen ist ferner, dass solche mit Casein und Thyreoidea behandelte Tiere die Fähigkeit behalten, aus Nahrungskohlehydrat Leberglykogen zu bilden, während sonst bei Schilddrüsenfütterung die Leber glykogenfrei ist. Auch diese Tatsache deutet auf eine Abschwächung der Schilddrüsenwirkung hin.

Steigerung des Grundumsatzes nach Zufuhr von Schilddrüse bei gewöhnlicher Ernährung.	Steigerung des Grundumsatzes nach Zufuhr der gleichen Schilddrüsenmengen bei Fütterung mit Casein.	
+ 30,3 %	+ 1,65 %	+ 14,4 %
+ 32,8 %	+ 4,26 %	+ 14,3 %
+ 55,9 %	+ 16 %	+ 31,2 %
+ 45,1 %	+ 43,2 %	+ 32,5 %
+ 36,5 %	+ 18,3 %	+ 31,2 %
+ 62,5 %	—	+ 31,2 %

Es entspricht daher nicht ganz den Tatsachen, wenn behauptet wird, Eiweissreichtum der Nahrung begünstige die Schilddrüsenwirkung. Es ist auch nicht möglich zu behaupten, dass bei Hyperthyreosen tierisches Eiweiss schädlicher ist als Pflanzeneiweiss. Wie in vielen andern Fällen kommt es auch hier ganz auf die Natur des betreffenden Eiweisskörpers an: aus der gleichen Gruppe des tierischen Eiweisses wirkt das Fleisch verstärkend, das Casein abschwächend auf die Stoffwechselsteigerung. Ueber die Wirkung anderer Eiweisskörper soll später berichtet werden.

3. Besonderes Interesse verdient auch das Fett, dessen Wirkung zum Teil bereits oben besprochen wurde. Der Einfluss des Fettes auf den Stoffwechsel hängt ganz von der Phase der Hyperthyreoidisation ab. In den Anfangsstadien der Schilddrüsenzufuhr, solange die Zellen die Fähigkeit der Fettverarbeitung und der Fettablagerung nur teilweise eingebüsst haben, solange wirkt die Fettzufuhr günstig, d. h. dämpfend auf die gesteigerte Stoffzersetzung. In diesem Stadium kann durch Fettnahrung die Schilddrüsenwirkung mit sichtbarem Erfolg bekämpft werden. Beginnt man aber mit der Fettzufuhr erst in einem späteren Zeitpunkt, wo der Stoffwechsel bereits abnorm hoch und wo die Zellschädigung weiter fortgeschritten ist, dann kann das Fett von der Zelle nur ungenügend zurückgehalten werden, es verfällt der Oxydation und wirkt noch weiter stoffwechselerhöhend. Es liegen auch Angaben vor, wo bei Basedow schwereren Grades die Fettzufuhr den Grund-

umsatz noch weiter erhöht (Mellanby, Zondek). Fettversuche am Menschen im Beginn der Basedowerkrankung sind meines Wissens bis jetzt nicht durchgeführt worden.

Wir haben nun drei Nährstoffe kennen gelernt, deren Uebermass in der Nahrung die Auswirkung des Thyreoideahormons ganz bedeutend abschwächt. Mit Sicherheit sind es nicht die einzigen Stoffe dieser Art, und ebenso unzweifelhaft ist es, dass unsere tägliche Nahrung ausser dem Jod noch andere Stoffe enthält, welche die Schilddrüsenwirkung unterstützen. Einer dieser Stoffe ist z. B. das Fleisch. Was für die Thyreoidea gilt, gilt auch für andere innere Sekrete. Auch deren Wirkung wird durch Nahrungsbestandteile bald erhöht, bald abgeschwächt (Gigon, Abderhalden u. a.).

Es ist nicht ohne Interesse zu verzeichnen, dass all die 3 hemmenden Stoffe, das Ca., das Casein und das Fett in der Ernährung der schweizerischen Bevölkerung in recht erheblichen Mengen vertreten sind, in Quantitäten, welche die entsprechenden Nahrungsmengen anderer Länder vielfach übersteigen. Es ist biologisch nicht ausgeschlossen, dass eine dauernde Hemmung der peripheren Auswirkung des Thyreoideahormons schliesslich eine ungünstige Rückwirkung auf die Funktion des Schilddrüsenorgans selbst ausübt, und dass, neben anderen massgebenden Faktoren, eine chronische Dämpfung der Thyreoideawirkung der Erkrankung der Schilddrüse Vorschub leistet.

Häufiges Auftreten des Basedow'schen Leidens bei Kropfträgern einer Kropfgegend mit Jodquellen.

Von Dr. Michael Guhr, Tatranska-Polianka.

In der Berggegend des nördlichen Karpathengebirges, in der Umgebung des Kurortes Polhora, der eine jodhaltige Quelle besitzt, befindet sich eine Kropfgegend, wo neben dem Kropfe Kretinismus, Taubstummheit und andere Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion, zahlreich jedoch besonders bei jugendlichen Personen Morbus Basedowii anzutreffen sind.

Die Jodquelle wird von der kropftragenden Landesbevölkerung als Heilmittel weder zum innerlichen noch zum äusserlichen Gebrauche beachtet, ist als Prophylacticum gegen den Kropf bisher

auch nicht erkannt. Ob das Grundwasser im Umkreise, Brunnen oder Bäche, Jod enthalten, ist nicht bekannt. Nur die zahlreichen Fälle, welche einen ziemlich gutartigen Basedow mit allen Symptomen zur Schau tragen, deuten auf die Annahme einer Jodschädigung hin, wie sie von anderen Orten seit der Einführung des Vollsalzes auch gemeldet wird.

Bemerkenswert erscheint die Wahrnehmung der dortigen Aerzte, nach der Kropfträger der jüngeren Altersgruppen, bei Besserung der Ernährung und allgemeinen Lebensweise, eine Abnahme des Kropfumfanges aufwiesen.

* * *

Winterschäden als Ursachen des gehäuften Auftretens des Basedow'schen Leidens:

Morbus Basedowii eine Avitaminose.

Da die an Morbus Basedowii leidenden Menschen, ob der Basedow genuiner Natur sei oder sich eine Jodschädigung beigesellt, fast immer Kropfträger sind, fühle ich mich veranlasst, eine Statistik beizulegen, die auf das zeitliche Auftreten des Basedow'schen Leidens in den einzelnen Monaten des Jahres ein Licht wirft.

Gewählt wurden 229 Fälle genuinen Basedows. Ferngehalten wurden jene Erkrankungen, die sich den Gelegenheitsschädigungen, wie Lactation, Influenza oder Jod anschlossen.

Auf die einzelnen Monate entfallen:

Jänner	Feber	März	April	Mai	Juni	Juli
17	31	34	31	28	34	5

August	September	Oktober	November	Dezember
6	1	6	8	8

Auffallend ist die Kumulation in den Frühlingsmonaten. Bei der Analisierung der Lebens- und Ernährungsweise der mitteleuropäischen Menschengruppen, denen mein Krankenmaterial entstammt, sind zahlreiche Winterschäden auffindbar, die sich besonders im Mangel an Luft, Licht — Winteraufenthalt in geschlossenen Räumen — Mangel an Vitaminen in der Nahrung auszeichnen.

Die A-Vitamine werden durch Erhitzen der Milch, Butter und Fette, die B-Vitamine durch Feinmahlen des Kornes mit Beseitigung des Silberhäutchens, die C-Vitamine durch Mangel an grünen Gemüsen, Rüben, Zwiebel, Kohl im Winter dem Körper vorenthalten.

Eine einseitig eingestellte Geschmacksrichtung besonders jugendlicher Menschen führt oft zu schadenbringender Ausschaltung wichtiger Vitamine.

Wie wir ex nocentibus einen Einblick in das Zustandekommen der hormonalen Dysfunktion der Drüsen innerer Sekretion erhalten, gestattet uns die hygienisch-diätetische Führung Basedowkranker in der Relation die Luft-Licht-Vitamin plus optimale Lebensführung, plus günstiges Klima — Föhn- und Sirocco-freies Gebirgsklima — Schonung des aufgepeitschten sympathischen Nervensystems — ex juvantibus einen Einblick über die interne Zugänglichkeit — die Prophylaxe und Therapie dieses Kropfleidens.

Eine individuelle Disposition zur Basedow'schen Krankheit, durch Vererbung, ein Habitus basedowianus hereditarius ebenso wie eine Disposition zu Störungen, die sich in Form sympathico- oder vagotonischer Krankheiten äussern, ist uns allen bewusst.

Dem Fernhalten der krankheitslösenden Schädigungen sind wir einen Schritt näher getreten.

Hier wie bei dem gewöhnlichen Kropfe spielen Luft, Licht, Ernährung, beim Kropf Reinheit des Trinkwassers eine Hauptrolle.

Prophylaxe der endemischen Struma.

Von Dr. K. Scharrer, Weihenstephan bei München.

Gestatten Sie, dass ich in aller Kürze einige Bemerkungen hinsichtlich des Zusammenhanges von Jodproblem, Kropfprophylaxe und Agrikulturchemie mache.

Seit dem Jahre 1925 bearbeiten eine Reihe Institute in Weihenstephan und München in systematischer Weise das Jodproblem, und zwar das Agrikulturchemische Institut (Vorstand Prof. Niklas), das Chemische Institut (Vorstand Prof. Bleyer), die Süddeutsche Forschungsanstalt für Milchwirtschaft und Molkereiwesen (Vorstand Minister Fehr) und die Kinderpoliklinik der Universität München (Vorstand Geheimrat Prof. Seitz).

Das Programm dieser gemeinsamen Arbeiten ist so gedacht, dass zwar jedes Institut vollkommen selbständig im eigenen Wir-

kungskreis bleibt, bei Bearbeitung der Grenzgebiete jedoch mit dem jeweiligen einschlägigen Nachbarinstitut in engster Fühlungnahme die Arbeitspläne aufstellt.

Vor allem soll die Aufgabe dieser gemeinsamen Arbeiten sein, ganz allgemein die Biochemie des Jods zu studieren. Dem Agrikulturchemischen Institut der Hochschule Weihenstephan fiel naturgemäss dabei die Lösung des Problems zu, wie der Kreislauf des Jods vom Boden über Pflanze und Tier zum Menschen und zurück vor sich geht, wobei das letzte Stück dieses Kreislaufes bereits ein gemeinsam mit Humanmedizinern zu beackerndes Grenzgebiet darstellt. Bei der Wichtigkeit der Jodfrage gerade in Bayern, das besonders in seinen südlichen Teilen reich an Kropfgebieten ist, war es von vorneherein klar, dass die Beziehungen des Jods zum Kropfproblem und insbesondere die Kropfprophylaxe einen integrierenden Bestandteil unseres Arbeitsfeldes bilden mussten.

Statt das Jod auf künstlichem, rein anorganischem Wege in Form des jodierten Kochsalzes (Vollsalzes) dem Menschen prophylaktisch zur Bekämpfung des Kropfes zuzuführen, könnte auch eventuell daran gedacht werden, durch Jodanreicherung der tierischen und pflanzlichen Nahrungsmittel das Jod in natürlicherer, weil vielleicht vorwiegend organischer Bindung, zumindest aber dadurch in einer Form zu reichen, die durch den pflanzlichen und tierischen Lebensprozess gleichsam »physiologisch höherwertiger« gemacht worden ist. Dieser angedeutete Weg ist auch deshalb nicht ohne Bedeutung, da die Kropfprophylaxe durch unmittelbare Verabreichung jodierten Kochsalzes, wie sie heute in der Schweiz, in Bayern und Oesterreich üblich ist, für den Säugling naturgemäss nicht in Betracht kommen kann, obwohl die Notwendigkeit bestehen könnte, auch diesen gegebenenfalls schon durch vermehrte Jodzufuhr vor den Schäden des Jodmangels zu bewahren. Eine Möglichkeit, dies zu bewerkstelligen, wäre die Ernährung des Säuglings mit durch Jodfütterung an Jod angereicherter Milch.

Um nun eine kurze Schilderung unserer bisherigen Arbeiten zu geben, so wurde vor allem, um Einblick in die Methodik zu gewinnen, die Einwirkung des Jods auf Milchziegen studiert, und zwar zuerst mit Jodgaben, die als mit Absicht »massive Dosen« angesprochen werden müssen.

Die Milch und das Blut dieser Milchziegen, von denen eine Gruppe ohne Jod, die andere Gruppe mit 60 bezw. 120 und 180 mg Jod zum Grundfutter als NaJ in Tablettenform gefüttert worden

waren, wurden auf Jod untersucht. Bei den mit Jod gefütterten Tieren trat unter der Wirkung der hohen Jodgaben eine Vervielfachung des natürlichen Jodgehaltes sowohl der Milch, als auch des ebenfalls untersuchten Blutjodspiegels zutage.

Kurz zusammengefasst, lassen die Versuche erkennen, dass peroral zugeführtes anorganisch gebundenes Jod trotz gleichzeitiger Fütterung quantitativ vom Darm resorbiert wird. Eine tägliche perorale Jodzufuhr von über 100 mg bei Milchziegen führt zu einer Jodierung der Körperflüssigkeiten, inbesondere der Milch, von einer Höhe, die nicht mehr als physiologisch angesprochen werden kann, wenn auch sonst eine schädliche Einwirkung auf den Gesundheitszustand der Tiere nicht festgestellt wurde. Eine durch längere Zeit erfolgte ausserordentliche Jodzufuhr hatte bei Ziege und Schwein nicht eine nachträglich anhaltende höhere Jodierung der Körperflüssigkeit zur Folge.

Die jeweiligen Jodgaben blieben ohne Einfluss auf das Verhalten und den Gesundheitszustand der Tiere. Die Jodgaben von 60 und 120 mg pro Tier und Tag vermochten keine sicheren Steigerungen des Milchertrages hervorzurufen. Die Zunahme der Milchmenge durch die Gabe von 60 mg war zudem nur von kurzer Dauer. Im Gegensatz dazu verursachte die Jodgabe von 180 mg pro Tier und Tag eine beträchtliche Steigerung des Milchertrages. Die Untersuchungen des Fettgehaltes der Milch zeigten, dass bei einer Jodgabe von 120 mg pro Tier und Tag die absolute Fettmenge höher war, der prozentische Fettgehalt jedoch, bedingt durch die Steigerung der Milchmenge, niedriger erschien. Bei einer Gabe von 180 mg pro Tier und Tag stieg anfangs die absolute Fettmenge und fiel dann wieder, während der prozentische Fettgehalt ständig niedriger war. Irgendwelche Beeinflussung des Gewichtes durch die Jodgaben hat nicht stattgefunden. Eine Einwirkung des Jods auf die Geschlechtstätigkeit konnte nicht festgestellt werden.

Die Untersuchung der Milch der Ziegen eines weiteren Jodfütterungsversuches, wobei Gaben von 7,5 bezw. 15 mg Jod (als NaJ in Tablettenform) verabreicht wurden, erfolgte in einer Weise, dass bei den Analysen eine horizontale Beobachtungsart gewählt wurde, also zu verschiedenen charakteristischen Zeitpunkten der Versuchsperioden die Milch sämtlicher Tiere zur Untersuchung kam. Das Resultat bestätigte bei den Tieren ohne Jodfütterung die früheren Ergebnisse hinsichtlich des beobachteten normalen Milchjodgehaltes. Bei den Tieren mit Jodfutter zeigte sich auch noch bei diesen geringen Dosen ein gegenüber der normalen Milch beträchtlich erhöhter Jodgehalt; die Untersuchung der

Uebergangsgeschwindigkeit des peroral zugeführten Jods in die Milch ergab, dass der Uebertritt des Jods in die Milch schon in den ersten 30 Minuten so erheblich war, dass in diesem Teilgemelk die ursprünglich normale Jodierung auf das Zwanzigfache erhöht wurde. Der Kulminationspunkt wurde schon nach wenigen Stunden erreicht und die Rückkehr zur Norm vollzog sich bei erst raschem, dann langsamem Sinken in vier Tagen. Die Schlussfolgerungen, die aus dieser Untersuchung auf den Chemismus dieses zweiten Ziegenversuches gezogen werden können, sind somit ähnliche wie die bereits beim ersten Ziegenversuch erwähnten. Eine durch längere Zeit erfolgte ausserordentliche Jodzufuhr hat bei Ziegen nicht eine nachträglich anhaltende höhere Jodierung der Körperflüssigkeiten zur Folge.

Fussend auf den Erfahrungen der Einwirkung des Jods auf Milchziegen wurden die Versuche nun weiterhin auf Milchkühe ausgedehnt. Jodgaben von 1,53 mg (= 2 mg KJ) und 3,82 mg J (= 5 mg KJ) pro Tier und Tag konnten keine sichere Erhöhung des Milchertrages hervorrufen. Gleichwohl äusserte sich der Einfluss der Gabe von 3,82 mg Jod insofern, dass innerhalb des Fortschreitens der Laktationszeit eine deutlich langsamere Senkung der Milchmenge eintrat als bei den Tieren ohne Jod und mit 1,53 mg Jod. Die Wirkung von 76,45 mg (= 100 mg KJ) pro Tier und Tag kam in einer beträchtlichen, während der ganzen Dauer des Versuches anhaltenden Zunahme der Milchmenge zum Ausdruck. Der prozentische Fettgehalt der Milch und die absolute Fettmenge wurden durch die Verabreichung von 1,53 mg Jod etwas vermindert. Auch die Gabe von 3,82 mg Jod verursachte eine geringe Abnahme des prozentischen Fettgehaltes, jedoch blieb die absolute Fettmenge gleich, bedingt durch die höhere Milchsekretion. Eine geringfügige Abnahme erfuhr der Fettgehalt durch 76,45 mg Jod, die absolute Fettmenge jedoch eine beachtenswerte Zunahme durch die verbesserte Milchleistung. Die chemische Untersuchung ergab, dass die Verabreichung einer Jodgabe von 76,45 mg Jod eine bedeutende Steigerung der Milchjodierung zur Folge hatte, nämlich ungefähr die zehnfache Erhöhung der normalen erreichte. Aber auch die Jodgaben von 1,53 und 3,82 mg Jod ergaben noch eine deutliche Erhöhung des Milchjodspiegels (um etwa 40—100 Prozent).

Die Milch jener Kühe, die 3,82 mg J peroral pro Tier und Tag bei der Fütterung bekamen, wurde der Kinderpoliklinik der Universität München übersandt. Oberarzt Dr. Maurer-München führte damit Versuche an Säuglingen durch, über die er in der

Zeitschrift für Kinderheilkunde in dem Sinne berichtete, dass solche durch mässige Jodfütterung angereicherte Milch von Säuglingen anstandlos vertragen wird.

Diese Versuche ergaben somit, dass es möglich ist, durch Zugabe entsprechender Jodmengen zum Futter von Milchkühen eine Jodierung der Milch zu erzielen, die sowohl hinsichtlich ihrer Konstanz als auch der absoluten Höhe des Milchjodspiegels die Grenze der physiologisch noch einwandfreien Jodzufuhr nicht überschreitet.

Ob und inwieweit die Pflanzen durch Verabreichung von Jod an diesem Stoff angereichert werden können, war die Aufgabe weiterer von uns angestellter Arbeiten.

Zunächst wurden Freilanddüngungsversuche zu Zuckerrüben mit Jodgaben von 0,251 kg bis 2,511 kg J als $NaJO_3$ pro ha auf einem schweren Lehmboden durchgeführt. Bei den mit Jod gedüngten Parzellen wurden im Vergleich zur Grunddüngung sowohl bei den Wurzeln als insbesondere bei den Blättern der Zuckerrüben ein Vielfaches an Jod festgestellt. Aehnliche Ergebnisse wurden auch bei weiteren Joddüngungsversuchen mit verschiedenen Kulturpflanzen erzielt.

Aus den von uns durchgeführten Versuchen geht somit unzweifelhaft hervor, dass durch Zugabe von Jod eine beträchtliche Jodanreicherung in der Pflanze erfolgt. Aehnliche Ergebnisse hatten schon früher v. Fellenberg und Stoklasa erzielt, während Frl. Prof. M. v. Wrangell-Hohenheim behauptet, durch Jodgaben keine Jodanreicherung in den Pflanzen beobachtet zu haben.

Weitere Versuche sind notwendig, um manche einschlägigen Fragen zu klären bezw. neue Problemstellungen zu lösen. Bei uns werden dieses Jahr wiederum Pflanzenversuche, sowohl auf Freiland als auch in Vegetationsgefässen angestellt; ferner ist ein Weideversuch in Durchführung, welcher die Frage beantworten soll, inwieweit durch Joddüngung der Weiden eine Jodanreicherung der Gräser und infolge Aufnahme der jodierten Weidegräser durch weidende Milchkühe eine Jodanreicherung der Milch bei diesen Tieren zu beobachten ist. Andere Experimente sollen die überaus wichtigen Fragen über die Beziehungen von Jod und Boden lösen helfen. Schliesslich werden im Verein mit der Poliklinik München Versuche mit jodhaltiger Nahrung an Kindern im Kindergenesungsheim Deisenhofen bei München ausgeführt. Die Aufgabe dieser Versuche soll sein, den Einfluss der Verabreichung jodhaltiger Nahrung an Kinder vom Gesichtspunkt der Human-

medizin zu studieren, und zwar kommt dabei jodiertes Gemüse und jodierte Milch in Frage. Ueber diese Arbeiten wird zur gegebenen Zeit berichtet werden.

Es möge darauf hingewiesen werden, dass in den Weihenstephaner Instituten stets nach der Jodbestimmungs-Methode Th. v. Fellenbergs gearbeitet wird. Die bisherigen Erfahrungen haben ergeben, dass dieses Verfahren unter den verschiedenen Bestimmungsarten kleinster Jodmengen weitaus das beste ist und in seiner Genauigkeit — vorausgesetzt richtige Ausführung — allen Ansprüchen genügt.

Prophylaxie du goitre endémique.

Dr. Fr. M. Messerli, privat-docent à l'Université de Lausanne.

L'évolution de l'endémie goitreuse peut être résumée en un schéma qui peut servir de base à la discussion de l'importante question de la prophylaxie du goitre endémique.

Schéma résumant l'évolution de l'endémie goitreuse.

I. Période préthyroïdienne (ou préparatoire): Action générale de la cause déterminante sur l'organisme (préparation d'un terrain spécial) ou envahissement de l'organisme par la cause déterminante.

II. Provocation de l'hypertrophie de la thyroïde: la cause déterminante produit une altération de la thyroïde.

III. Action de la thyroïde altérée: La thyroïde altérée agit sur l'organisme, provoquant l'hypothyroïdisme (myoedéme sporadique et endémique).

IV. Action combinée de la cause déterminante, de la thyroïde altérée, de l'hérédité et de la consanguinité: provoque le crétinisme véritable, les crétins goitreux et la surdi-mutité.

Dès le début des travaux de la Commission fédérale du goitre, le Prof. B. Galli-Valerio et moi-même*), avons insisté sur le

*) Rapport à la 1re séance de la Commission fédérale du goitre, 21 janvier 1922. Rapport à la Société suisse d'Hygiène, 14 mai 1922, *Revue suisse d'Hygiène* 1922.

fait qu'il y avait deux ordres de mesures prophylactiques à prendre:

a) des mesures d'ordre général, comme l'amélioration des conditions de vie et de l'hygiène, l'amélioration des eaux alimentaires, qui tendent à la suppression de l'agent du goitre et de ses causes prédisposantes.

b) des mesures d'ordre thérapeutique, comme utilisation du sel iodé, ce comprimés iodés, et contre le crétinisme de la thyroïdine, etc. dont l'action s'exercera sur les symptômes provoqués par l'endémie.

D'après les rapporteurs et les orateurs que nous avons entendus, la question de la prophylaxie semble résolue par l'administration du sel iodé. Ce n'est qu'une partie du problème, certes très importante, et dont nous applaudissons les succès, mais ce n'est pas une solution définitive du problème de la prophalaxie de l'endémie goitreuse.

Le sel iodé et les préparations à l'iode agissent sur l'hypertrophie de la thyroïde, sur un symptôme, sans supprimer la cause déterminante, la cause d'infection qui a provoqué cette hypertrophie et sans agir sur les dégénérescences produit par cette hypertrophie.

Il y a donc lieu, en plus du traitement par l'iode (sel iodé, comprimés à l'iode, etc.) d'attacher une importance primordiale à l'amélioration de l'hygiène, à celle des eaux d'alimentation en vue de supprimer les causes de l'endémie et les causes favorisant celle-ci, et de ne pas omettre les mesures à prendre contre le myxoedème sporadique et endémique et surtout contre le crétinisme (crétinisme véritable et crétinisme goitreux) et la surdi-mutité.

Par l'emploi judicieux de préparations thyroïdiennes comme la thyroïdine, on arrive à diminuer le nombre des malheureux et des non valeurs sociales que crée l'endémie goitreuse et sur l'état desquels le sel iodé seul n'a pas d'influence.

L'emploi du sel iodé n'est à notre avis qu'une solution partielle de la prophylaxie de l'endémie, dont il ne supprime pas la cause, n'améliore les états de dégénérescence.

Schlusswort.

Prof. W. Silberschmid:

Ich begnüge mich festzustellen, dass sich keine Stimme gegen die allgemeine Einführung der Kropfprophylaxe mittelst jodiertem Kochsalz erhoben hat. Wir können daraus entnehmen, dass ein Versuch im Grossen in den Kropfgegenden nach diesem Verfahren von der Konferenz gutgeheissen wird.

AUSSTELLUNG

Was ist endemischer Kropf; wie entsteht er und wie kann er verhütet werden? Das waren die Fragen, über welche die erste Internationale Kropfkonferenz sich auszusprechen hatte. Aus den Beschreibungen der Anatomopathologen ging hervor, dass die Veränderungen der Schilddrüse, die unter dem Sammelbegriff „Kropf" zusammengefasst werden, in den verschiedenen Endemiegebieten grosse Unterschiede aufweisen. Diese Unterschiede legen die Ansicht nahe, dass nicht eine einzige Ursache, wie z. B. der im Mittelpunkt der Diskussion stehende Jodmangel, für alle diese Varietäten des Kropfes anzuschuldigen sei; die Endemien an den Meeresküsten und die mannigfaltigen Schilddrüsenschädigungen der Gebirgsländer lassen sich schlechterdings nicht auf diese einfache Formel vereinigen. Eine Vielheit von Ursachen lässt aber auch darauf schliessen, dass die Verhütungs- und Bekämpfungsmassnahmen nicht einheitlich sein können.

Der Zweck der Konferenz konnte nur der sein, die Gelehrten der vielen am Kropf interessierten Länder zusammenzuführen, damit sie sich über die oben genannten Fragen gegenseitig verständigen und wo Gemeinsames gefunden würde, über ein einheitliches Vorgehen beraten könnten. Wo aber von vornherein über Grundfragen, wie die Anatomie und Entstehungsweise einer Affektion gesprochen werden soll, kommt man ohne Anschauungsmaterial nicht aus, und es war deshalb ein Gebot der Logik, der internationalen Kropfkonferenz eine internationale Kropf-Ausstellung anzugliedern. Wir sind mit einigem Zagen an die Sache herangegangen, weil wir nicht glaubten, auf starke Beteiligung hoffen zu dürfen; unsere Erwartungen wurden aber weit übertroffen. Auf unsere Anfrage bekamen wir Zusagen aus dem In- und Ausland, und das Material ging so reichlich und reichhaltig ein, dass wir statt des vorgesehenen einen Hörsaals der Universität deren vier damit füllen konnten. Es sei an dieser Stelle nochmals Allen denen, die sich an der Ausstellung beteiligten, der beste Dank ausgesprochen.

Wir geben im folgenden eine kurzgefasste Liste des Ausstellungsmaterials; eine Beschreibung desselben wäre mit zu grossen Schwierigkeiten verbunden. Wir fügen bei, dass ein Teil des Materials uns auf unsere Bitte zur Gründung eines internationalen Kropfmuseums überlassen wurde und wollen nicht verfehlen, den Spendern nochmals dafür zu danken.

EXPOSITION

Qu'est-ce que le goitre endémique ? Quelle est son origine et comment peut-on le prévenir? Telles sont les questions, qui se posaient à la conférence internationale du goitre.

Les descriptions données par les anatomo-pathologistes montrent que les modifications de la thyroïde, réunies sous le nom de goitre, présentent en réalité de notables différences, suivant les régions où on les observe. Ces différences permettent de se demander si le goitre a une étiologie univoque, telle que celle de la carence de l'iode, qui a pris une place importante dans les débats des savants. Il ne paraît guère possible en effet de réunir sous une formule aussi simple l'endémie goitreuse des côtes maritimes et les lésions de la thyroïde que l'on observe dans les régions montagneuses. Et si cette multiplicité des causes etiologiques existe, nous sommes bien obligés d'en déduire que les mesures préventives appliquées au goitre ne peuvent pas être partout les mêmes.

La conférence ne pouvait donc avoir d'autre but que de réunir les savants des divers pays qu'intéresse l'endémie goitreuse, de leurs permettre d'échanger leurs idées et d'arriver à une entente, sur les points où cela paraîtrait possible. Mais lorsqu'il s'agit de discuter de questions qui touchent à l'anatomie et à pathogénie d'une affection telle que le goitre, un matériel de démonstration est indispensable. Il était donc logique de joindre à la conférence internationale du goitre une exposition. Ce n'est pas sans hésiter toutefois que nous nous sommes décidés à le faire; car nous pouvions craindre en effet une participation insuffisante. Mais nos appréhensions ne se sont pas réalisées; bien au contraire, les adhésions nous sont venues nombreuses, si nombreuses même que, pour installer les préparations et les documents mis à notre disposition, il nous a fallu quatre salles de l'Université, au lieu de la salle unique dont nous avions pensé pouvoir nous contenter. Que tous ceux qui ont bien voulu nous accorder leur collaboration soient une fois encore sincèrement remerciés.

Une description des objets exposés aurait présenté de grandes difficultés. Nous avons dû par conséquent nous borner à en donner la liste. Nous ajoutons qu'une partie de ce précieux matériel nous a été gracieusement remis en vue de la création d'un musée international du goitre. Que les donateurs veuillent bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Ausstellungsgegenstände — Matériel exposé.

Schweiz.

Aarau. *Chirurg. Abteilung der kant. Krankenanstalt. (Dr. E. Bircher).*

1. Reichhaltige Sammlung von Kretinenschädeln und Extremitätenknochen.
2. Atlas über die Verbreitung der kretinischen Degeneration.
3. Karten über Kropfverhältnisse im Aargau, in der Schweiz, Oesterreich und Bayern.
4. Verschiedene geologische Karten.

Basel. *Chirurg. Klinik der Universität (Prof. Henschen).*

1. Corrosivpräparate von Schilddrüsen zur Darstellung der Arterien.
2. Diapositive von injizierten Blutgefässen der Schilddrüse.
3. Lumièreaufnahmen von Röntgen von Strumen.
4. Photographien der Kretinenfamilie Boas (Prof. Hotz †).

Basel. *Patholog.-anatom. Institut (Prof. Roessle).*

Präparate von Strumen verschiedener Typen.

Bern. *Chirurgische Klinik der Universität (Prof. de Quervain).*

1. Operationspräparate von Strumen verschiedener Typen.
2. Photographien von macroscop. und microscop. Schilddrüsenpräparaten, gemeinsam mit dem patholog.-anatom. Institut Bern.
3. Tafeln:
   Synoptische Zusammenstellung der Beziehungen zwischen Form und Funktion des Kropfes nach verschiedenen Autoren.
   Tabelle zur Veranschaulichung der Kropfnoxe.
   Colloidhaushalt der Schilddrüse.
   Funktion der normalen Schilddrüse, und derjenigen bei Basedow und bei Kretinismus.
4. Photographien von Kropfträgern und Kretinen.
5. Röntgenbilder zur Veranschaulichung der Verhältnisse zwischen Kropf und Luftröhre.

Bern. *Patholog.-anatom. Institut (Prof. Wegelin).*

1. Sammlung patholog.-anatom. Schilddrüsenpräparate.
2. Kretinenskelett; Schädel und Extremitätenknochen von Kretinen.
3. Tafeln:
   Häufigkeit der Struma maligna.
   Lebenskurve der Kieler und Berner Schilddrüse.
   Entwicklung der verschiedenen Kropfformen.
   Häufigkeit der Struma nodosa in den verschiedenen Altersstufen in Bern.

Schilddrüsengewichte: Vergleiche zwischen Kiel, Königsberg, Berlin, München, La Chaux-de-Fonds, Freiburg i. Br., Göttingen und Bern.

Verknöcherungsverhältnisse bei Kretinen und bei Kachexia thyreopriva.

4 Photographien von microscop. und macroscop. Schilddrüsenpräparaten, gemeinsam mit der chirurg. Klinik Bern.

5. Microscopische Präparate.

Bern. *Eidgenössisches Gesundheitsamt.*

Tafeln:

1. Die Verbreitung des endemischen Kropfes nach Ergebnissen der Rekrutenuntersuchungen 1921/22.
2. Die Verbreitung des endemischen Kropfes nach Ergebnissen der Rekrutenuntersuchungen 1924/25.
3. Der Kropf im Grenzgebiet Waadt und Freiburg im Jahre 1924.

Bern. *Städtisches Schularztamt.*

Tabellen:

1. Kropfvorkommen bei Schulkindern der Stadt Bern.
2. La fréquence comparée du goitre dans la ville de Berne et dans le Jura (Le Locle, La Chaux-de-Fonds, Neuchâtel).
3. Kropfvorkommen und Kropfbehandlung in den Schulen der Stadt Bern:
   nach 1-jähriger Behandlung mit Jod
   nach 4-jähriger Behandlung mit Jod
   nach 4-jähriger Behandlung mit Jod (Vergleich zwischen Primarschule und Gymnasium).
   nach 5-jähriger Behandlung mit Jod

Photographien:

1. Enfants atteints d'hypothyroïdisme.
2. Enfants du même âge avec différence de croissance due à la maladie et à l'hypothyroïdisme.
3. Jumeaux également developpés et jumeaux inégalement developpés par suite d'hypothyroïdisme chez l'un d'eux.

Bern. *Institut für Zootechnie (Prof. Dürst).*

Schilddrüsenschnitte von gesunden Rindern verschiedener Rassen aus dem Hochgebirge und vom Meeresufer.

Bern. *Veterinär-patholog. Institut der Universität (Prof. Huguenin).*

1. Präparate von Tierkröpfen.
2. Tafeln und Schemata von Tierkröpfen.

Bern. *Dr. Isenschmid P. D.*

Photographien von Kretinen aus der Armenanstalt Riggisberg-Bern.

Genève. *Clinique chirurgical de l'Université. (Prof. Kummer).*
Collection de photographies de goitreux, dont 3 albums.

Genève. *Institut d'Hygiène (Prof. Cristiani).*
Préparations et microphotographies concernant la transplantation de tissu goitreux chez le rat.

Herisau. *Krankenhaus (Dr. Eggenberger).*
Tafeln:

1. Der Schülerkropf in Herisau vor und nach der Behandlung mit Vollsalz.
2. Vergleiche der Schilddrüsengrössen von Neugeborenen, deren Mütter während der Gravidität Vollsalz genossen und solchen, die kein Vollsalz genossen.
3. Jodgehalt von 1 kg Erde in kropffreien und kropfhaltigen Gegenden.
4. Nahrungsjod in kropffreien und kropfverseuchten Gegenden.
5. Jodstoffwechsel und Kropf.
6. Verteilung von Kropf und Kretinismus in der zivilisierten Welt.

7/8. Vergleiche der Schilddrüsengrösse mit und ohne Vollsalzprophylaxe.

Langnau-Bern. *Bezirkskrankenhaus (Dr. Fonio P. D.).*

1. Tafeln zur Darstellung der Methodik von Blutgerinnungsuntersuchungen.
2. Tabellen mit Resultaten der Blutgerinnungsuntersuchungen bei:
   Strumen mit anscheinend normalem somatischen Verhalten.
   Strumen mit Symptomen von Hypothyreoidismus.
   Strumen mit Symptomen von Hyperthyreoidismus.
   Strumen mit Symptomen von Myxoedem.
   Endemischem Kretinismus.
   Basedow.

Lausanne. *Institut d'Hygiène et de Parasitologie de l'Université (Prof. Galli-Valerio et Dr. Messerli).*
Photographies d'écoliers de Lausanne porteurs de goitre.
Photographies de recrues goitreuses avant et après le traitement par désinfection intestinale au benzonaphtol-thymol.
Tableaux de la fréquence du goitre chez les recrues et les écoliers de la ville de Lausanne.
Foyer goitreux de Gandria.
Représentation de goitre expérimental chez le rat, provoqué par eau contaminée.
Photographies et tableaux divers.

St. Gallen. *Schularztamt.*
Tabellen über Kropfuntersuchung und -Behandlung in St. Gallen.

Walchwil. *(Dr. Heinrich Hunziker).*

Karten und Tafeln zur Veranschaulichung des Zusammenhanges zwischen Kropf, Höhenlage und Klima.

Winterthur. *Chirurg. Abteil. des Kantonsspitals (Dr. Looser P. D.)*

1. Photographien, Röntgen und Zeichnungen von Athyreosis.
2. Darstellung der Ossifikationsstörungen bei Kretinismus.

Zürich. *Chirurg. Klinik (Prof. Clairmont).*

Sammlung von Diapositiven und Moulagen von Kropfträgern.

Zürich. *Kinderklinik (Prof. Feer und Dr. Monnier).*

Photographien von Kindern mit Strumen.

Röntgenaufnahmen von Strumen.

Zürich. *Hygiene-Institut der Universität (Prof. Silberschmidt).*

Tabelle: Ergebnisse der Kropfbehandlung in Schweizerschulen (Bern, Glarus, St. Gallen, Zürich).

Experimentelle Rattenkröpfe bei Tränkungsversuchen mit Wasser (Klinger).

Danzig.

Danzig. *Chirurg. Klinik (Prof. Klose).*

Diapositive von Strumen.

Deutschland.

Berlin. *Reichsgesundheitsamt.*

Karte: Verbreitung des Kropfes im Königreich Sachsen auf Grund militärischer Statistiken 1907—1909, von Oberarzt Hesse.

Frankfurt a. M. *Chirurg. Klinik der Universität (Prof. Schmieden)*

Operationspräparate von Strumen vom Maingautypus.

Freiburg i. Br. *Patholog.-anatom. Institut (Prof. Aschoff).*

1. Pathalog.-anatom. Präparate:

   Vergleich der Schilddrüse des Kropflandes mit der Schilddrüse aus kropffreier Gegend in einzelnen Altersstufen.

   Lebens-(Gewichts-)kurve der normalen Schilddrüse (Holland, Prof. de Josselin de Jong).

   Höhepunkte der Entwicklung des diffusen Kropfes.

   Durchschnittsbilder von Schilddrüsen in den einzelnen Lebensstufen.

   Folgen des Kropfes.

   Basedow-Schilddrüsen.

   Kretinenschilddrüsen.

   Tierkröpfe.

2. Tafeln und Tabellen:

   Gewichtskurven der Schilddrüsen (nach Bürkle-de la Camp) in sog. Kropfländern und in sog. kropffreien Ländern.

Bilder über strumöse Veränderungen der Schilddrüse (Bürkle-de la Camp).

Geographische Verteilung des Kropfes in Baden nach Rekrutierungslisten 1868—1874 (nach Lücke).

Vergleich der histolog. Lebenskurve im Kropfland und in kropffreier Gegend (Nach Büchner-May).

Erfolge der Kropfprophylaxe an den Freiburger Schulkindern (Stadtarzt Dr. Pflüger).

Alter und Jodgehalt der Kropflandschilddrüse (Nach Schmitz und Moormann).

Einteilung der Schilddrüsenveränderungen.

Hamburg. *Chirurg. Klinik (Prof. Sudeck).*

Photographien, Microphotographien und Kurven über operative Athyreose und Substitutionsprophylaxe.

Heidelberg. *Chirurg. Klinik (Prof. Enderlen).*

Operationspräparate von Strumen.

München. *Chirurg. Klinik (Prof. Sauerbruch).*

Operationspräparate von Strumen.

Röntgenbilder von Strumen.

München. *Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie (Prof. Rüdin).*

Tabellen über Kretinenforschung.

Würzburg. *Patholog.-anatom. Institut (Prof. M. B. Schmidt).*

Sammlung von Schilddrüsenpräparaten aus dem endemischen Kropfgebiet Unterfranken (Bayern).

Etats Unis de l'Amérique du Nord.

Seattle. Etat de Washington. (Dr. J. C. Moore).

Pour-cent de goitre par comtés (carte).

Analyse de 2013 cas de goitre (carte).

Photographies de goitreux et de crétins.

University of Illinois. Health-Service. (Dr. Sloan).

Répartition de l'hypertrophie thyroïdienne chez les étudiants des comtés de l'Etat d'Illinois (carte).

Répartition et degré de l'hypertrophie thydroïdienne dans diverses parties de l'Etat d'Illinois (carte).

Wichita/Kansas. St. Francis Hospital. (Dr. Alex. Hellwig).

Tableaux:

Fréquence relative du goitre diffus et adénomateux dans les régions montagneuses et la plaine.

Fréquence relative des diverses formes du goitre à Wichita (matériel opératoire).

Relations du goitre colloïde diffus et du goitre de Basedow.

Préparations microscopiques.

France.

Lyon. *Faculté de Médecine. (Prof. Bérard).*
Microphotographies Lumière de préparations de goitre.

Paris. *Faculté de Médecine (Prof. Roussy).*
Microphotographies et diapositifs de goitres.

Strasbourg. *Institut d'Hygiène (Dr. Rhein).*
Le goitre endémique en Alsace (carte).

Grande Bretagne.

Londres. *Medical Research Council. (Dr. Scott-Williamson et Dr. Innes Pearse).*
Préparations macroscop. de thyroïdes. Diapositifs et microphotographies montrant le processus secrétoire.

Coonoor/Indes britanniques. *Deficiency Diseases Inquiry. Pasteur Institute (Dr. R. Mc Carrison).*
Tableaux de photographies et microphotographies concernant l'étude expérimentale du goitre.

Italie.

Reggio-Emilia. *Istituto psichiatrico (Prof. Pighini).*
Goitre chez la poule et préparations microscopiques.

Niederlande.

Utrecht. *Patholog.-anatom. Institut (Prof. de Josselin de Jong).*

1. Sammlung von macroscop. Präparaten von Holländer Kröpfen.
2. Microscop. Präparate von Holländer Kröpfen.
3. Diapositive von Holländer Kröpfen.
4. Tafeln:
   Untersuchungen über Schilddrüsenvergrösserungen bei Schulkindern in Utrecht, Breda, Leenwarden, Middelburg.
   Verteilung der Strumen in Holland unter 451 in Utrecht operierten Patienten.
   Verteilung von Männern mit Kropf unter 46 976 mobilisierten Soldaten.
   Schilddrüsenvergrösserungen in Utrecht bei 1792 Lehrlingen im Alter von 13—18 Jahren.
   Vergleich zwischen Schilddrüsen der Schweiz und Holland.

Utrecht. *Chirurg. Klinik (Prof. Laméris).*
Photographien von Kropfträgern.

Oesterreich.

Graz. *Landeskrankenhaus (Dr. Orator).*

Tabelle zur Schilddrüsenentwicklung, Diapositive.

Wien. *Psychiatr. Klinik (Prof. Wagner v. Jauregg).*

Tabellen:

Vergleich der Kropfhäufigkeit in sämtlichen Volks- und Bürgerschulen von 1923 mit denjenigen von 1927.

Kropfbildung in verschiedenen Altersstufen (6—15 Jahre, Werte von 1923 verglichen mit 1927).

Kropfoperationen in Wien und Niederösterreich zwischen 1923 und 1926.

Yougoslavie.

Zajecar. *(Dr. M. Branovacky)*

Préparations de goitre.

* * *

Behringwerke, Marburg a. d. Lahn.

Tabellen zur Demonstration der Kapillarmikroskopie bei Gesunden und Schilddrüsengeschädigten (nach Dr. Jaensch, Dr. Wittneben und Dr. Höpfner).

Tabellen zur Erläuterung der Wirkung von Lipatren, bezw. Lipatren + Thyroidin, auf die Entwicklung der Kapillaren.

Hoffmann-La Roche A.-G., Basel.

Vorführung der Wirkung von Thyroxin im Kaulquappenversuch.

Tabelle über die Erfolge der Jodostarinprophylaxe und -Behandlung.

Troponwerke, Köln a. Rh.

Tabellen über die Wirkung von Jodtropon.

Dr. Wander A.-G., Bern.

Tabellen über die Wirkung von Majowa (Jodkali in Malztabletten) in der Prophylaxe und Behandlung des Schulkropfes in den städtischen Schulen von Bern.

Sanitätsgeschäft M. Schärer A.-G., Bern.

Apparatur zur Bestimmung des Grundumsatzes. Instrumentarium für die Chirurgie des Kropfes nach Th. Kocher und de Quervain.

F. Büchi, Optiker, Bern.

Optische Apparate und Instrumente für Laboratoriumszwecke und Untersuchungen am Menschen.

Vereinigte Mineralwasserfabriken, Bern.

Ausstellung von natürlichen schweizerischen Jodwässern (Wildegg und Passugg Fortunatusquelle).

Buchhandlungen A. Franke A.-G., Bern und *P. Haupt, Bern.*

Kropfliteratur.

SCHULARZTAMT BERN.

Dr med P. Lauener, Schularzt

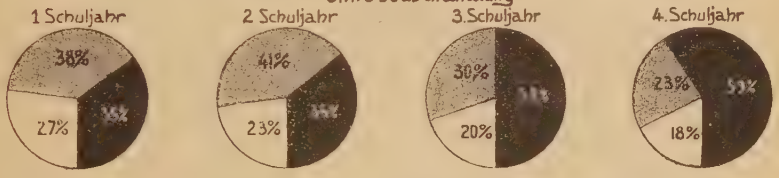
4 Jahre Kropfprophylaxe.

Behandelte Kinder 2000

	1. Schuljahr	2. Schuljahr	3. Schuljahr	4. Schuljahr
Häufigkeit des Kropfes bei Kindern der verschied. Schuljahre, ohne Jodbehandlung				
Kein Kropf	27%	23%	20%	18%
Vergrösserte Schilddrüse	38%	41%	30%	23%
Ausgesprochener Kropf	35%	36%	50%	59%
Einfluss der Jodbehandlung. Täglich 1 Tablette Majowa-Wander 0.0005 Jodnatr				
Kein Kropf	55%	63%	55%	64%
Vergrösserte Schilddrüse	27%	24.5%	35%	33%
Ausgesprochener Kropf	18%	12.5%	10%	3%

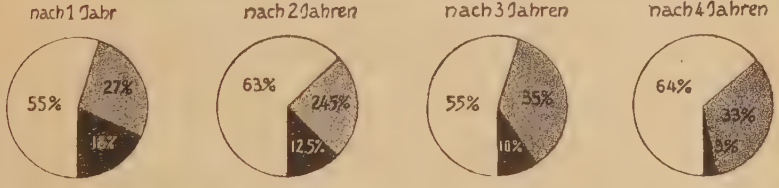
Die gleichen Zahlen graphisch dargestellt.

Häufigkeit des Kropfes bei Kindern der verschiedenen Schuljahre ohne Jodbehandlung



Einfluss der Jodbehandlung

Täglich 1 Tablette Majowa-Wander 0.0005 Jodnatr



Legende: Kein Kropf; Vergrösserte Schilddrüse; Ausgesprochener Kropf

WK 200 I6b 1927
Bericht;
Countway Library
AMG6854
3 2044 016 643 942